

Étude des corrélations entre un simulateur de compression et une presse à comprimer industrielle

Lucile Kowalski

▶ **To cite this version:**

Lucile Kowalski. Étude des corrélations entre un simulateur de compression et une presse à comprimer industrielle. Sciences pharmaceutiques. 2019. dumas-02169547

HAL Id: dumas-02169547

https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02169547

Submitted on 1 Jul 2019

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

UFR de Pharmacie
UNIVERSITÉ Grenoble Alpes
BIBLIOTHÈQUES UNIVERSITAIRES Grenoble Alpes
UNIVERSITÉ Grenoble Alpes
Grenoble INP

AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il n’a pas été réévalué depuis la date de soutenance.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l’utilisation de ce document.

D’autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact au SID de Grenoble :
bump-theses@univ-grenoble-alpes.fr

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4
Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

http://www.cfcopies.com/juridique/droit-auteur
http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm

UNIVERSITÉ GRENOBLE ALPES

UFR DE PHARMACIE DE GRENOBLE

Année : 2019

ETUDE DES CORRELATIONS ENTRE UN SIMULATEUR DE COMPRESSION ET UNE PRESSE A COMPRIMER INDUSTRIELLE

THÈSE
PRÉSENTÉE POUR L'OBTENTION DU TITRE DE DOCTEUR EN PHARMACIE

DIPLÔME D'ÉTAT

Lucile KOWALSKI

[Données à caractère personnel]

THÈSE SOUTENUE PUBLIQUEMENT À LA FACULTÉ DE PHARMACIE DE GRENOBLE

Le : 27/06/2019

DEVANT LE JURY COMPOSÉ DE

Président du jury :

M. Denis WOUESSIDJEWE, Pharmacien, Professeur des Universités (DPM – UMR 5063 CNRS)

Membres :

Mme Annabelle GEZE, Maitre de conférence des Universités (DPM – UMR 5063 CNRS) (directrice de thèse)

M. Mathieu DEGOMME, Pharmacien, Chef de projets développement pharmaceutique (Skyepharma Production)

L'UFR de Pharmacie de Grenoble n'entend donner aucune approbation ni improbation aux opinions émises dans les thèses ; ces opinions sont considérées comme propres à leurs auteurs.

UFR de Pharmacie

UNIVERSITÉ Grenoble Alpes

Doyen de la Faculté : **M. le Pr. Michel SEVE**

Vice-doyen et Directrice des Études :
Mme Christine DEMEILLIERS

Année 2018 - 2019

ENSEIGNANTS – CHERCHEURS

STATUT	NOM	PRENOM	LABORATOIRE
MCF	ALDEBERT	DELPHINE	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS, TheREx
PU-PH	ALLENET	BENOIT	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS, ThEMAS
PU	BAKRI	ABDELAZIZ	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS
MAST	BARDET	JEAN-DIDIER	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS, ThEMAS
MCF	BATANDIER	CECILE	LBFA – INSERM U1055
PU-PH	BEDOUCH	PIERRICK	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS, ThEMAS
MCF	BELAIDI-CORSAT	ELISE	HP2, Inserm U1042
MAST	BELLET	BEATRICE	-
MCF	BOUCHERLE	BENJAMIN	DPM - UMR 5063 CNRS
PU	BOUMENDJEL	AHCENE	DPM – UMR 5063 CNRS
MCF	BOURGOIN	SANDRINE	IAB – CRI INSERM U823
MCF	BRETON	JEAN	LCIB – UMR E3 CEA
MCF	BRIANCON-MARJOLLET	ANNE	HP2 – INSERM U1042
PU	BURMEISTER	WILHEM	UVHCI- UMI 3265 EMBL CNRS
MCU-PH	BUSSER	BENOIT	Institute for Advanced Biosciences, UGA / Inserm U 1209 / CNRS 5309
Professeur Émérite	CALOP	JEAN	
MCF	CAVAILLES	PIERRE	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS
MCU-PH	CHANOINE	SEBASTIEN	CR UGA - INSERM U1209 - CNRS 5309
MCF	CHOISNARD	LUC	DPM – UMR 5063 CNRS
AHU	CHOVELON	BENOIT	DPM – UMR 5063 CNRS
PU-PH	CORNET	MURIEL	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS, TheREx
Professeur Émérite	DANEL	VINCENT	-
PU	DECOUT	JEAN-LUC	DPM – UMR 5063 CNRS

MCF Émérite	DELETRAZ-DELPORTE	MARTINE	LPSS – EAM 4129 LYON
MCF	DEMEILLERS	CHRISTINE	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS
PU-PH	DROUET	CHRISTIAN	GREPI EA7408
PU	DROUET	EMMANUEL	IBS – UMR 5075 CEA CNRS HIV & virus persistants Institut de Biologie Structurale
MCF	DURMORT	CLAIRE	IBS – UMR 5075 CEA CNRS
PU-PH	FAURE	PATRICE	HP2 – INSERM U1042
MCF	FAURE-JOYEUX	MARIE	HP2 – INSERM U1042
PRCE	FITE	ANDREE	-
MCU-PH	GARNAUD	CECILE	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS, TheReX
PRAG	GAUCHARD	PIERRE-ALEXIS	-
MCU-PH	GERMI	RAPHAELE	IBS – UMR 5075 CEA CNRS HIV & virus persistants Institut de Biologie Structurale
MCF	GEZE	ANNABELLE	DPM – UMR 5063 CNRS
MCF	GILLY	CATHERINE	DPM – UMR 5063 CNRS
PU	GODIN-RIBUOT	DIANE	HP2 – INSERM U1042
Professeure Émérite	GRILLOT	RENEE	-
MCF Émérite	GROSSET	CATHERINE	DPM – UMR 5063 CNRS
MCF	GUIEU	VALERIE	DPM – UMR 5063 CNRS
AHU	HENNEBIQUE	AURELIE	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS, TheREx
MCF	HININGER-FAVIER	ISABELLE	LBFA – INSERM U1055
MCF	KHALEF	NAWEL	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS
MCF	KOTZKI	SYLVAIN	HP2 – UMR S1042
MCF	KRIVOBOK	SERGE	DPM – UMR 5063 CNRS
PU	LENORMAND	JEAN-LUC	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS, TheREx
PU	MARTIN	DONALD	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS
PRCE	MATTHYS	LAURENCE	-
AHU	MAZET	ROSELINE	DPM – UMR 5063 CNRS
MCF	MELO DI LIMA	CHRISTELLE	LECA – UMR CNRS 5553
AHU	MINOVES	MELANIE	HP2 – INSERM U1042
PU	MOINARD	CHRISTOPHE	LBFA - INSERM U1055
PU-PH	MOSSUZ	PASCAL	IAB – INSERM U1209
MCF	MOUHAMADOU	BELLO	LECA – UMR 5553 CNRS
MCF	NICOLLE	EDWIGE	DPM – UMR 5063 CNRS
MCF	OUKACINE	FARID	DPM – UMR 5063 CNRS
MCF	PERES	BASILE	DPM – UMR 5063 CNRS

MCF	PEUCHMAUR	MARINE	DPM – UMR 5063 CNRS
PU	PEYRIN	ERIC	DPM – UMR 5063 CNRS
AHU	PLUCHART	HELENE	TIMC-IMAG – UMR 5525 CNRS, ThEMAS
MCF	RACHIDI	WALID	LCIB – UMR E3 CEA
MCF	RAVELET	CORINNE	DPM – UMR 5063 CNRS
PU	RIBUOT	CHRISTOPHE	HP2 – INSERM U1042
PAST	RIEU	ISABELLE	-
Professeure Émérite	ROUSSEL	ANNE-MARIE	
PU-PH	SEVE	MICHEL	LBFA – INSERM U1055
MCF	SOUARD	FLORENCE	DPM – UMR 5063 CNRS
MCF	SPANO	MONIQUE	IBS – UMR 5075 CEA CNRS
MCF	TARBOURIECH	NICOLAS	IBS – UMR 5075 CEA CNRS
MCF	VANHAVERBEKE	CECILE	DPM – UMR 5063 CNRS
PU	WOUESSIDDJEWE	DENIS	DPM – UMR 5063 CNRS

AHU : Assistant Hospitalo-Universitaire
ATER : Attachés Temporaires d'Enseignement et de Recherches
BCI : Biologie du Cancer et de l'Infection
CHU : Centre Hospitalier Universitaire
CIB : Centre d'Innovation en Biologie
CRI : Centre de Recherche INSERM
CNRS : Centre National de Recherche Scientifique
DCE : Doctorants Contractuels Enseignement
DPM : Département de Pharmacochimie Moléculaire
HP2 : Hypoxie Physiopathologie Respiratoire et Cardiovasculaire
IAB : Institute for Advanced Biosciences
IBS : Institut de Biologie Structurale
LAPM : Laboratoire Adaptation et Pathogenèse des Microorganismes
LBFA : Laboratoire Bioénergétique Fondamentale et Appliquée
LCBM : Laboratoire Chimie et Biologie des Métaux
LCIB : Laboratoire de Chimie Inorganique et Biologie
LECA : Laboratoire d'Écologie Alpine
LPSS : Laboratoire Parcours Santé Systémique
LR : Laboratoire des Radio pharmaceutiques
MAST : Maitre de Conférences Associé à Temps Partiel
MCF : Maitre de Conférences des Universités
MCU-PH : Maître de Conférences des Universités et Praticiens Hospitaliers
PAST : Professeur Associé à Temps Partiel
PRAG : Professeur Agrégé
PRCE : Professeur certifié affecté dans l'enseignement
PU : Professeur des Universités
PU-PH : Professeur des Universités et Praticiens Hospitaliers
SyMMES : Systèmes Moléculaires et nanoMatériaux pour l'Énergie et la Santé
TIMC-IMAG : Laboratoire Technique de l'Imagerie, de la Modélisation
UMR: Unité Mixte de Recherche
UVHCI: Unit of Virus Host Cell Interactions

Pages de remerciements

Je remercie M. Denis Wouessidjewe, pour l'honneur que vous me faites de présider ce jury de thèse. C'est bien tout naturellement que je me suis tournée vers vous, vous qui m'avez donné le gout de la galénique dès votre apparition sur le DVD de PACES, et qui nous avez tant donné lors du projet médicament.

Je remercie Mme Annabelle Geze, de m'avoir épaulée tout au long de ma scolarité. Depuis mon stage au DPM en deuxième année jusqu'à la rédaction de cette thèse, en passant par Belfort en 2015… Qui d'autre aurait pu m'accompagner pendant cette rédaction ? Merci infiniment d'avoir accepté de diriger cette thèse et de m'avoir donné tant de soutien dans cet exercice.

Je remercie M. Mathieu Degomme, d'avoir accepté de faire partie de ce jury, à quelques jours de l'arrivée du bébé n°2…

Je remercie l'équipe de Skyepharma pour sa confiance, et en particulier
M. Guy Vergnault, de m'avoir soumis ce sujet d'alternance, et suivie lors des péripéties ;
Perrine, qui m'a toujours gardé minutieusement les excédents de production ;
Et toute l'équipe au complet qui m'a activement soutenue au CPhI de Francfort où j'ai présenté ces résultats.

Je remercie l'équipe de Medel'Pharm et en particulier M. Guillaume Tardy, d'avoir longuement répondu à mes questions, toujours plus précises les unes que les autres, lorsque je préparais le CPhI. Merci de m'avoir toujours expliqué avec tant de précisions les mystères d'Analis, que je n'ai pas encore fini d'explorer …

Je remercie Julie et Mathieu, qui, un vendredi soir de libération tardive de lots, m'ont poussée corps et âmes à rejoindre un jour le cercle des libérateurs. Sans vous, cette thèse serait toujours à l'état du « faut que je m'y mette » !

Je remercie mes amis chéris pour ces années si fortes en émotions, en révisions, et en houblon ☺. Ma luce, Bouv, Bib, Ramz, Clarisse, Math, Jacquet, José, quel bonheur d'avoir conservé ce lien unique.

Je remercie mes parents chéris, vous les seuls à qui je dois ma scolarité, et son aboutissement. Merci d'avoir été quatre épaules sans faille depuis 25 ans.

Je remercie mon fils que j'aime à la folie, d'avoir été si sage et de m'avoir offert de longues siestes de rédaction.

Enfin, je te remercie toi Kévin, pour ta patience pendant ces années, pour ton soutien inconditionnel, pour tout le bonheur que tu m'apportes, et pour tes jours entiers de mise en page. Promis cette fois c'est fini…Merci infiniment

Avant-propos

Ce manuscrit transcrit une partie du travail mené pendant un an dans le cadre du Master 2 Formulation et Chimie industrielle (Université Claude Bernard Lyon 1). Cette année en alternance a été réalisée dans la société SKYEPHARMA dont les locaux sont situés à Saint-Quentin-Fallavier (38). Il s'agit d'un CDMO (Contract Development and Manufacturing Organization), c'est à dire une entreprise de sous-traitance de services en production et développement de médicaments. Appartenant au groupe Vectura, la société compte parmi ses clients des big pharma, des virtual pharma et des petites entreprises pharmaceutiques. Travaillant sur des formes orales solides uniquement, le site est spécialisé et reconnu comme expert en formulation et production de comprimés à libération complexe. L'entreprise s'appuie aujourd'hui pour ses développements sur des technologies dont elle est propriétaire telles que Geomatrix™, Geoclock™ ou Soctec™, mais aussi sur une permanente innovation et sur le développement de solutions sur mesure.

Cette année de travail a été concrètement aboutie le 25 octobre 2017 au CPhI de Francfort, où j'ai eu l'immense honneur de présenter une partie de ces résultats en conférence.

Table des matières

Introduction **12**

Partie A : Bibliographie **13**

1. La compression des poudres pharmaceutiques **13**

1.1. Comportements des poudres en compression 13

1.2. Principaux procédés 14

1.3. Principaux types de comprimés 17

2. Outils de compression **20**

2.1. Principes de fonctionnement 20

2.2. Presse alternative 22

2.3. Presse rotative 22

2.4. Simulateur de compression 24

3. Contrôles pharmacotechniques **28**

3.1. Contrôles des mélanges de poudres ou grains 28

3.2. Contrôles des comprimés 29

Partie B : Étude expérimentale **33**

1. Introduction **33**

2. Travail préparatoire **33**

2.1. Méthode de simulation de la presse STYL'One 34

2.2. Détermination des paramètres propres aux presses industrielles 38

2.3. Étude des comportements des poudres individuelles 40

3. Études des corrélations entre simulateur STYL'One et presse Hata **47**

3.1. Essai n°1 : comparaison des comprimés et paramètres de procédé 47

3.2. Investigations 58

3.3. Essai n°2 : comparaison des comprimés et paramètres de procédé 68

Conclusion **77**

Bibliographie **79**

Table des figures

Figure 1 - Schéma d'un procédé de granulation humide (adapté de Mélangeur-granulateur et lit d'air fluidisé en procédé intégré (6)) 16
Figure 2 - Schéma d'un roller compactor (adapté de Le concept du compactage à rouleaux, Gerteis (8)) 17
Figure 3 - Exemple d'application d'un comprimé tricouche complément alimentaire . 18
Figure 4 - Exemple d'un comprimé tricouche à libération modifiée (graphique : www.skyepharma.fr)..... 18
Figure 5 - Exemple d'un comprimé enrobé à sec (graphique : www.skyepharma.fr) .. 19
Figure 6 - Schéma des étapes de compression : remplissage (14)..... 21
Figure 7 - Schéma des étapes de compression : arasage (14)..... 21
Figure 8 - Schéma des étapes de compression : compression (14)..... 22
Figure 9 - Schéma des étapes de compression : éjection (14) 22
Figure 10 - Schéma en vue éclatée d'une presse à comprimer rotative monocouche (adapté de Presses rotatives multi-station, Shanthini, 2012 (15)) 23
Figure 11 - Sabot instrumenté pour la mesure du décollement 26
Figure 12 - Photographie légendée des principaux organes du simulateur STYL'One Evolution..... 27
Figure 13 - Photographie légendée du système d'alimentation du simulateur STYL'One Evolution..... 27
Figure 14 - Dimensions du friabilimètre conforme à la Pharmacopée Européenne..... 31
Figure 15 - Photographie légendée d'un appareil à palette 32
Figure 16 - Schéma du contact entre la tête de poinçon et le galet de compression (D'après Viscoelastic Stress/Strain Behavior of Pharmaceutical Tablets : Analysis during Unloading and Postcompression Periods, Journal of Pharmaceutical Sciences, 1981) 35
Figure 17 - Schéma de l'angle entre les galets sur une presse à comprimer rotative (adapté d'un document Medel'Pharm) 36
Figure 18 - Schéma du dwell time (légendé à partir d'un extrait du logiciel Analis) .. 37
Figure 19 - Schéma présentant le rayon du méplat..... 38
Figure 20 - Courbe force-déplacement (adapté d'un extrait du logiciel Analis)..... 40
Figure 21 - Schéma présentant l'organisation des trois couches du comprimé étudié . 42
Figure 22 - Courbe force déplacement du grain FR 44
Figure 23 - Distribution de taille des particules (de haut en bas : couches SR, barrière, FR) 46
Figure 24 - Schéma de la hauteur de remplissage et de l'épaisseur de compression.... 49
Figure 25 - Méthode schématique de l'essai n°1 50

Figure 26 - Schéma du système d'alimentation de la presse Hata 54
Figure 27 - Schéma du système d'alimentation de la presse STYL'One 54
Figure 28 - Diagramme d'Ishikawa : Recherche des causes possibles de la différence de dureté entre les deux lots..... 59
Figure 29 - Évolution de la dureté sur simulateur STYL'One Evolution 62
Figure 30 - Évolution des énergies au cours de la production..... 65
Figure 31 - Évolution de la recouvrance élastique au cours de la production..... 66
Figure 32 - Comparaison des profils de libération du lot commercial (C) et lot d'essai n°2 (SO) 74

Table des tableaux

Tableau I - Comparaison des caractéristiques des presses alternative et rotative 24
Tableau II - Spécifications du test d'uniformité de masse des préparations unidoses . 30
Tableau III - Valeurs de pénétration des poinçons de la presse Hata 55LSU-3L..... 38
Tableau IV - Forces mesurées par les capteurs des presses à comprimer étudiées 39
Tableau V - Compositions unitaire, centésimale et par lot des comprimés..... 43
Tableau VI - Calcul des énergies de compression des trois couches étudiées 45
Tableau VII - Présentation des paramètres cibles et induits pour l'essai n°1 49
Tableau VIII - Matériels utilisés pour la détermination des paramètres comparés 51
Tableau IX - Comparaison des paramètres de procédé de l'essai n°1 52
Tableau X - Comparaison des caractéristiques des comprimés de l'essai n°1..... 56
Tableau XI - Paramètres de l'étude de l'évolution de dureté 61
Tableau XII - Matières utilisées pour l'essai n°2 68
Tableau XIII - Conditions opératoires du test de dissolution appliqué au produit fini de l'essai n°2 69
Tableau XIV - Comparaison des paramètres de procédé de l'essai n°2 69
Tableau XV - Comparaison des caractéristiques des comprimés de l'essai n°2..... 71

Liste des abréviations

FR : Fast release pour libération immédiate
HCl : Chlorure d'Hydrogène
kN : kilo Newton
mL : millilitre
N : Newton
PA : Principe actif
PSD : Particle Size Distribution pour répartition granulométrique
QbD : Quality by Design
SR : Slow release pour liberation prolongée
Tpm : tours par minute

Introduction

Parmi les enjeux majeurs du développement d'un médicament, la transposition d'échelle constitue l'une des étapes critiques déterminant l'issue d'un projet. D'une part, elle est très chronophage puisqu'elle nécessite généralement des modifications et/ou optimisations de formule et/ou de procédé. En effet, les machines utilisées aux échelles laboratoire, pilote et industrielle, sont très différentes en termes de fonctionnement, contraintes appliquées aux produits et moyens de régulations. D'autre part, elle est risquée puisque, sans anticipation des défauts (ex : collage, écoulement irrégulier), les projets peuvent être, au mieux retardés, au pire avortés. D'une manière générale, la transposition d'échelle est donc très couteuse pour les industries.

C'est dans ce contexte que les simulateurs de compression sont utilisés dans les industries du comprimé. Ces machines, en reproduisant le procédé de compression des presses industrielles, réduisent considérablement l'incertitude des comportements des produits aux différentes échelles en cours de développement. Cette anticipation est d'autant plus cruciale lorsqu'il s'agit de comprimés complexes.

Pour qualifier les performances de prédiction d'un simulateur de compression nommé STYL'One Evolution, l'étude des corrélations entre le simulateur et la presse HATA-55LSU-3L a été menée sur la base d'un produit fabriqué commercialement.

La première partie de ce manuscrit présente les notions nécessaires à la compréhension de l'étude des corrélations. La seconde partie relate l'étude expérimentale de comparaison menée entre le simulateur STYL'One et la presse industrielle Hata sur la base d'un comprimé tricouche.

Partie A : Bibliographie

1. La compression des poudres pharmaceutiques

La compression est la réduction de volume d'un lit de particules par application d'une force. La possibilité de fabriquer des comprimés pharmaceutiques vient d'abord du fait que certaines poudres présentent une aptitude à la compression et à la cohésion. Cette opération pharmaceutique est réalisée à l'aide de machines à comprimer, aussi appelées presses à comprimer ou comprimeuses.

Pour mener la comparaison de différents types de comprimés sur différents types de presses, il est important de comprendre les problématiques de la compression pharmaceutique, à savoir les comportements des poudres en compression, les principaux procédés utilisés et les principaux types de comprimés.

1.1. Comportements des poudres en compression

Pour appréhender la capacité des poudres à générer des comprimés, il est nécessaire d'étudier les différents comportements successifs du lit de poudre pendant la compression.

- Tout d'abord, il y a réarrangement du lit de poudre (1). Durant cette étape, aucune interaction n'est créée entre les particules mais la réduction du volume rend la structure plus tassée : il y a densification (2).
- Si la force exercée ne cesse de croitre, les particules se déforment, de manière élastique, viscoélastique ou plastique, selon leur nature. La déformation élastique est réversible, c'est à dire que la particule reprend sa forme à la levée de pression alors que la déformation plastique est irréversible (2).

- A partir d'une certaine force, dont la valeur dépend de la nature des poudres impliquées, les particules sont ensuite fragmentées. La fragmentation peut intervenir pendant la déformation élastique ou plastique de la particule (3). La taille des particules est donc réduite durant cette phase et la surface de contact entre elles est démultipliée.
- Ainsi, la dernière étape est la formation de liaisons interparticulaires, et le développement de la cohésion.

Concernant les liaisons développées durant la compression, certaines sont mécaniques (enchevêtrement particulaire), d'autres électrostatiques (forces attractives faibles type liaisons de Van der Waals, liaisons hydrogène), d'autres solides (par fusion partielle) (2).

1.2. Principaux procédés

1.2.1. Compression directe

La compression directe est le procédé le plus élémentaire de compression pharmaceutique. Elle consiste en la simple compression d'un mélange homogène de poudres, principe(s) actif(s) et excipients. Cependant, ce procédé requiert des poudres dont les caractéristiques physico-chimiques sont particulières (4). Tout d'abord, pour permettre la formation d'un compact sous l'action de la pression, les poudres doivent être compactables, c'est à dire être capables de développer de la cohésion.

De plus, elles doivent présenter une aptitude à la coulabilité. En effet, le procédé incluant un système d'alimentation par trémie, la coulabilité doit être suffisante et régulière.

Les étapes du procédé sont détaillées dans la partie 2 (cf. paragraphe 2 p.20).

Lorsque les conditions de compactibilité et de coulabilité ne sont pas réunies, les poudres doivent être travaillées avant compression, par le procédé de granulation humide par exemple.

1.2.2. Compression après granulation humide

La granulation est une étape supplémentaire de densification réalisée en plusieurs phases (5) :

- Mélange des poudres de la phase interne (principe(s) actif(s) et excipients)
- Pulvérisation d'une solution de granulation sur les poudres jusqu'à l'obtention d'une masse humide cohésive. La solution peut être de l'eau, de l'alcool, un mélange des deux, et contenir un liant ou non.

La granulation est généralement suivie d'un calibrage humide, pendant lequel la masse humide cohésive est dirigée à travers une grille d'ouverture prédéfinie, et après lequel le grain humide calibré est obtenu. Ce dernier est ensuite séché, en étuve sur plateaux ou plus communément en lit d'air fluidisé : est alors obtenu le grain sec. Ce grain sec est finalement calibré lors d'une dernière étape pour devenir le grain sec calibré. Après lubrification, le grain sec calibré et lubrifié sera prêt à être comprimé.

La figure 1 illustre l'enchainement des étapes d'un procédé de granulation humide (6).

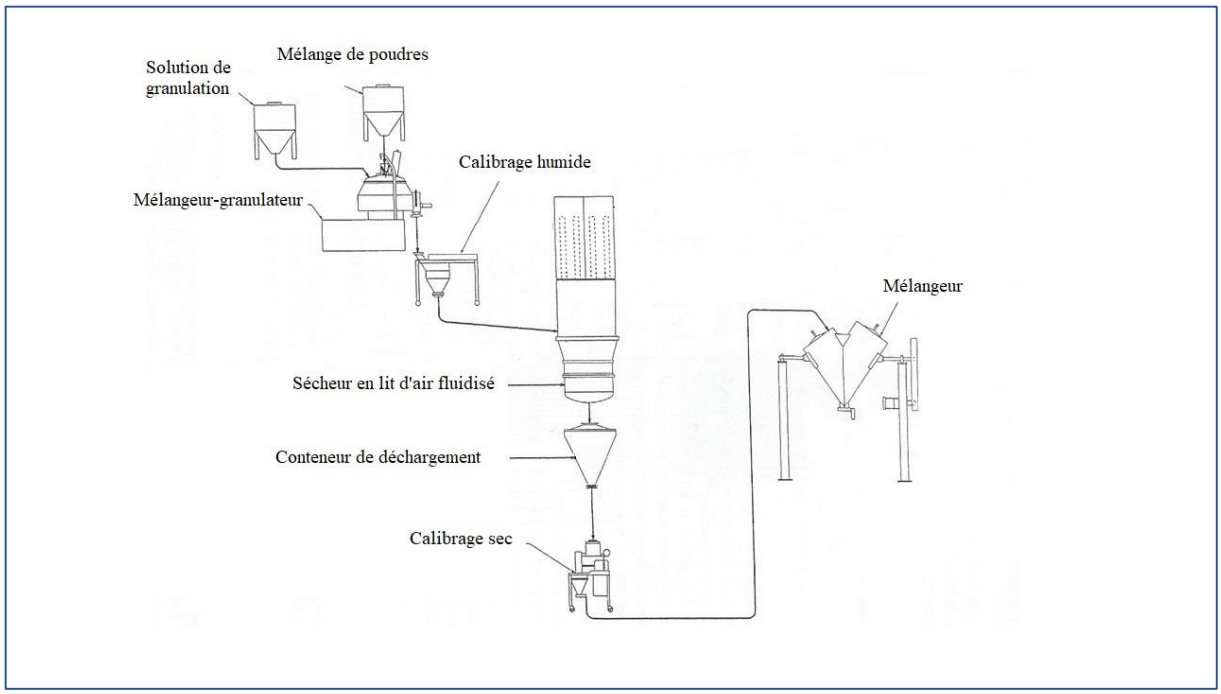


Figure 1 - Schéma d'un procédé de granulation humide (adapté de Mélangeur-granulateur et lit d'air fluidisé en procédé intégré (6))

1.2.3. Compression après granulation sèche

La granulation sèche est un procédé de préparation de grains dont la mise en œuvre ne fait pas intervenir de solution. Parmi ses applications, le compactage à rouleaux (roller compaction) est la plus répandue. Il consiste à réaliser d'abord une compression grossière du mélange de poudres, appelée compactage, pour obtenir dans un premier temps des briquettes. Les briquettes sont obtenues par passage des poudres entre deux galets rotatifs. Les briquettes sont ensuite broyées pour l'obtention de grains à la taille particulaire voulue (7). Ce sont alors ces grains qui seront utilisés en compression. Les trois opérations (alimentation, compactage, broyage) sont réalisées par un même équipement, nommé roller compactor ou compacteur à rouleaux. Un schéma en est présenté figure 2.

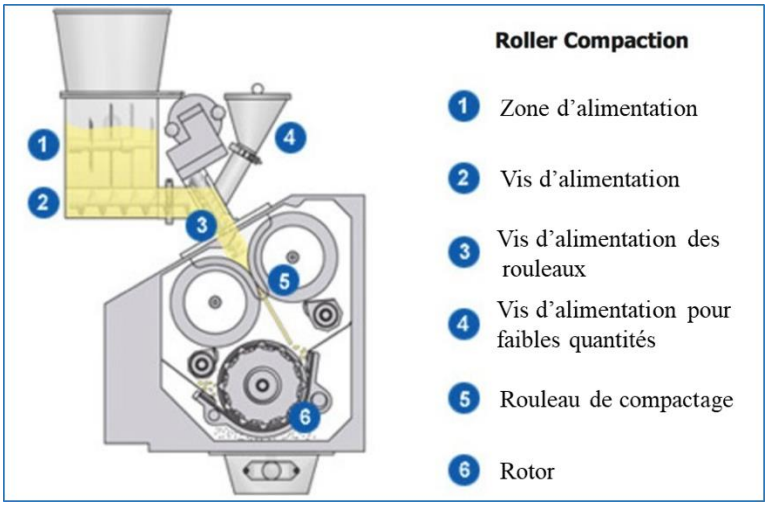


Figure 2 - Schéma d'un roller compactor (adapté de Le concept du compactage à rouleaux, Gerteis (8))

1.3. Principaux types de comprimés

1.3.1. Monocouche (ou standard)

Le comprimé monocouche est la forme traditionnelle de comprimé, résultant de la compression d'un mélange unique de poudres. Il peut présenter autant de formes que les matrices peuvent en offrir. Cependant, les comprimés usuels sont plus généralement ronds ou oblongs. De plus, quelle que soit leur forme, les surfaces des comprimés peuvent être plates ou présenter un rayon de courbure. Enfin, leur géométrie peut comprendre différents éléments différenciateurs, parmi lesquels classiquement les chanfreins, les gravures, les impressions et les barres de sécabilité.

Pour finir, les comprimés peuvent être enrobés ou pelliculés. L'enrobage confère au comprimé des propriétés de protection, de modification de la libération du PA, ou encore esthétiques ou organoleptiques (9).

1.3.2. Multicouche

Un comprimé multicouche est issu des compressions successives de différents mélanges de poudres. Le but de la mise en place de plusieurs couches peut être de plusieurs natures :

- Marketing : la coloration différente des mélanges de poudres permet la production de comprimés bi ou tricolores et de revendiquer implicitement la multiplicité des actions. Cette utilisation est plutôt retrouvée dans le domaine des compléments alimentaires, comme par exemple dans le Bion 3 présenté en figure 3.



Figure 3 - Exemple d'application d'un comprimé tricouche complément alimentaire

- Physico-chimique : le comprimé multicouche peut être un moyen physique de séparer deux principes actifs qui ne seraient pas compatibles l'un avec l'autre.
- Pharmacotechnique : différentes technologies de libération modifiée sont mises en œuvre grâce à des comprimés multicouches. Il est possible par exemple de développer des libérations biphasiques, des libérations dont la cinétique est d'ordre 0 ou encore des comprimés combinant plusieurs principes actifs à libérations différentes (10)(11). La morphologie de ces comprimés est présentée en figure 4.

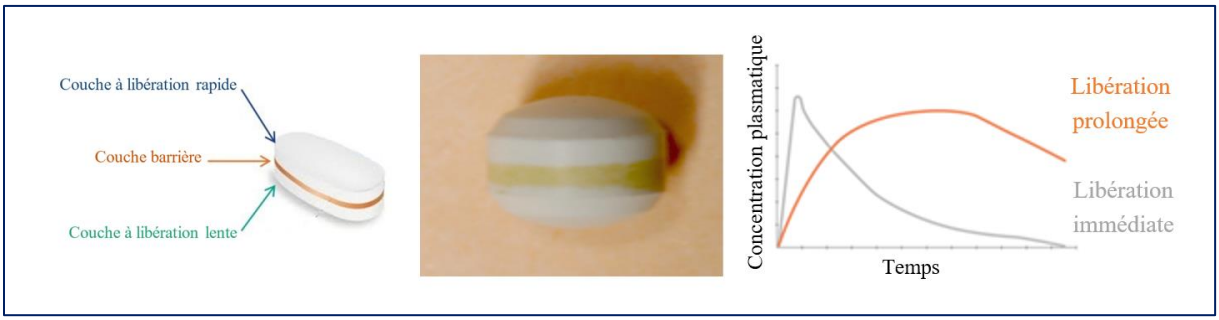


Figure 4 - Exemple d'un comprimé tricouche à libération modifiée (graphique : www.skyepharma.fr)

Un exemple utilisant cette technologie est le Diclofenac Ratiopharm Uno® (Ratiopharm) à libération biphasique par un comprimé Geomatrix®, disponible dans plusieurs pays d'Europe. Cette présentation, contenant un actif unique anti-inflammatoire non stéroïdien, permet une libération rapide après administration (« *burst effect* »), suivie d'une libération prolongée. Cette forme est particulièrement bien adaptée à la libération d'un antalgique (12).

1.3.3. Enrobé à sec

Les comprimés enrobés à sec, produits par la méthode plus communément appelée *press coating*, sont composés d'un petit comprimé interne contenant le PA, appelé noyau, introduit dans un plus grand comprimé. Ils sont produits par compression du noyau entre deux couches de poudres. Les deux principales applications sont l'enrobage, pour les raisons suscitées, de produits dont le principe actif ne pourrait subir une étape de pelliculage liquide ; et la libération retardée de principe actif par l'épaisseur et la composition de l'enrobage. Un exemple est la technologie Geoclock™ appliquée à un anti-inflammatoire stéroïdien, le Lodotra (Horizon Pharma AG) présenté en figure 5. Cette présentation à libération retardée est disponible dans plusieurs pays d'Europe, aux Etats-Unis et en Asie sous différents noms commerciaux.

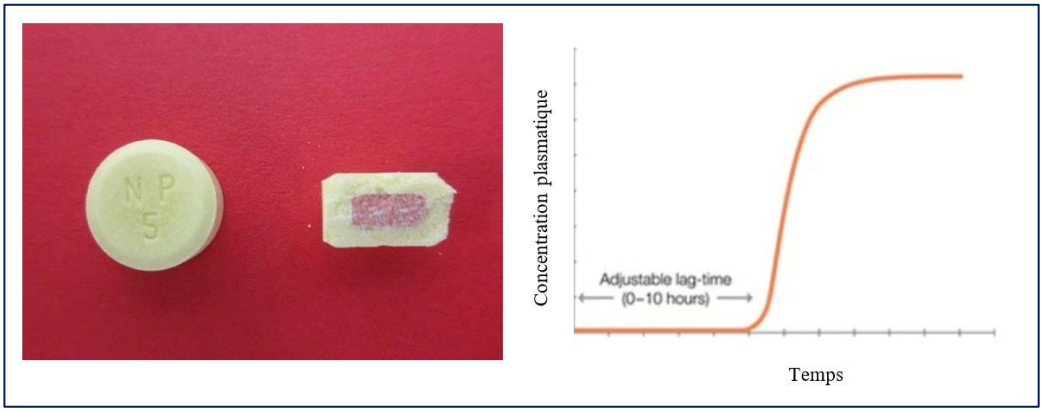


Figure 5 - Exemple d'un comprimé enrobé à sec (graphique : www.skyepharma.fr)

2. Outils de compression

2.1. Principes de fonctionnement

L'unité fonctionnelle d'une presse à comprimer, appelée station de compression, est constituée de trois éléments, définissant la chambre de compression (13) :

- Les bords latéraux de la chambre sont constitués par la matrice. Celle-ci définit la taille et la forme du comprimé.
- Les bords inférieur et supérieur de la chambre correspondent respectivement aux poinçons inférieur et supérieur. Leur forme et leur gravure déterminent l'aspect des surfaces du comprimé.

L'étape de compression met en œuvre des poudres non transformées (compression directe) ou des poudres granulées (granulation humide ou sèche).

A l'échelle d'une station de compression, le procédé est réalisé selon quatre étapes distinctes.

- Le remplissage

Le remplissage de la chambre de compression est réalisé à partir des sabots distributeurs contenant la poudre ou le grain à comprimer. Ceux-ci sont alimentés par une trémie. La hauteur de remplissage de la matrice est donné en millimètres et correspond au volume de poudre accueilli dans la matrice à chaque cycle, elle-même correspondant à la masse de poudre (et donc de principe actif le cas échéant). Il est réglé par la descente du poinçon inférieur. La figure 6 présente les éléments d'une presse au moment du remplissage.

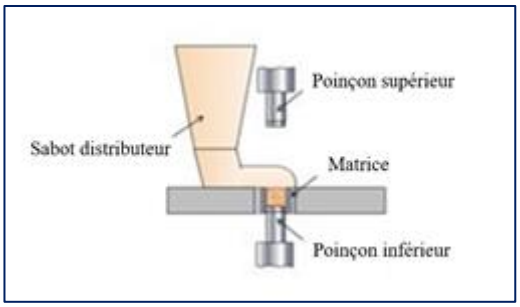


Figure 6 - Schéma des étapes de compression : remplissage (14)

- L'arasage

Le retrait du sabot d'alimentation permet l'arasage de la poudre excédentaire. La quantité de poudre est donc ajustée précisément au volume défini précédemment lors de cette étape, comme illustré dans la figure 7.

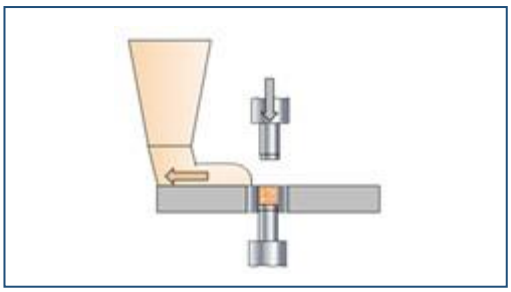


Figure 7 - Schéma des étapes de compression : arasage (14)

- La compression

La compression du lit de poudre est réalisée par la pénétration des poinçons inférieur et supérieur dans la matrice. La longueur de leur course détermine d'une part l'épaisseur du comprimé, d'autre part la force appliquée sur le lit de poudre. La pénétration est pilotée par la valeur d'écartement des deux poinçons (appelée écartement des galets ou épaisseur de compression). La force est mesurée par des jauges de contraintes et est lisible par l'opérateur. La position des poinçons au moment de la compression est illustrée sur la figure 8.

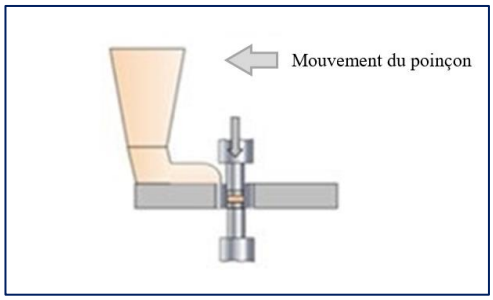


Figure 8 - Schéma des étapes de compression : compression (14)

- L'éjection

L'éjection du comprimé de la matrice est provoquée par la montée du poinçon inférieur jusqu'au niveau supérieur de la matrice. Ceci fait remonter le comprimé sur la tourelle, comme schématisé sur la figure 9.

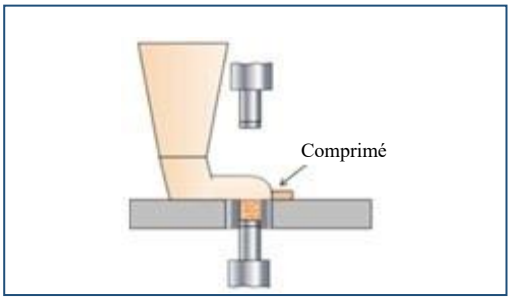


Figure 9 - Schéma des étapes de compression : éjection (14)

2.2. Presse alternative

Les presses à comprimer alternatives sont des presses ne contenant qu'une seule station et sont destinées à la recherche, au développement ou à la formation. L'ensemble matrice-poinçons constitue un plateau fixe et c'est le sabot qui se déplace pour le remplissage, l'arasage et l'éjection. Sur ce type de machine, la position du poinçon inférieur détermine le remplissage, et ne bouge plus lors de la compression : le poinçon supérieur applique à lui seul la force de compression.

2.3. Presse rotative

Les presses rotatives sont composées d'une tourelle contenant plusieurs dizaines de matrices. Matrices et poinçons sont en rotation et passent successivement aux stations

de remplissage, arasage, compression et éjection. Les poinçons sont guidés par des cames (de remplissage, de dosage, d'éjection) de hauteur réglable tout au long d'un cycle. Les pré-compression et compression sont réalisées lorsque les poinçons passent sur des galets (galets de pré-compression, de compression), de hauteur réglable également. Sur ce type de machine, le remplissage, défini par la hauteur de la came de remplissage, est réalisé en excès, et est suivi par une phase de dosage : le poinçon inférieur remonte au niveau de la came de dosage dont la hauteur correspond au volume nécessaire pour obtenir la bonne masse de poudre après arasage. Les différentes stations sont schématisées en figure 10.

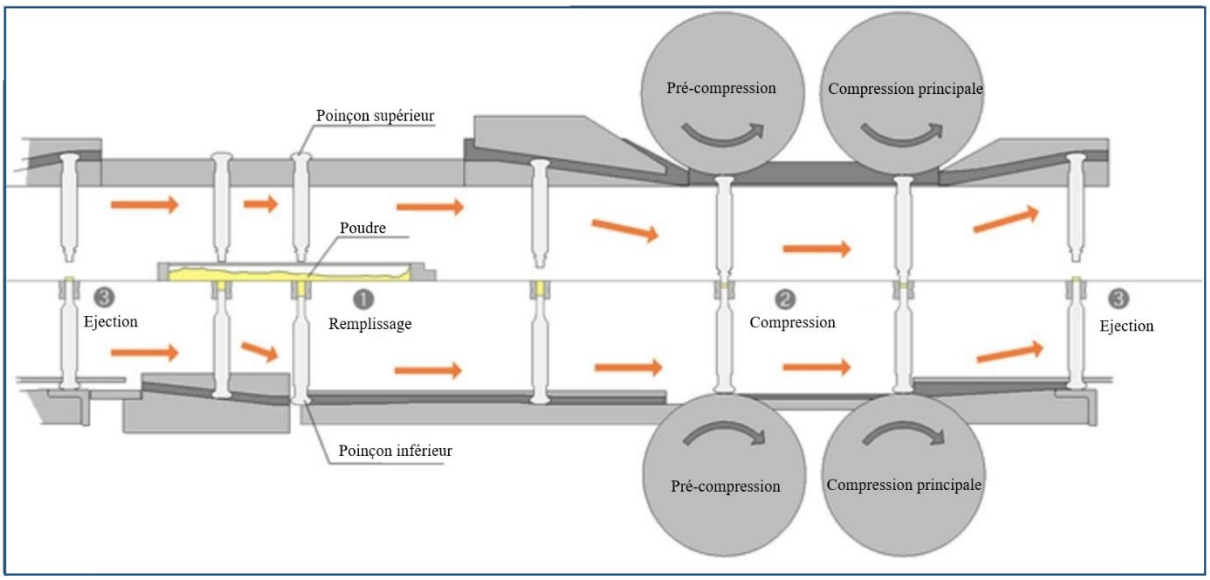


Figure 10 - Schéma en vue éclatée d'une presse à comprimer rotative monocouche (adapté de Presses rotatives multi-station, Shanthini, 2012 (15))

Le Tableau I résume les caractéristiques des presses rotative et alternative.

Tableau I - Comparaison des caractéristiques des presses alternative et rotative

Paramètres	Presse alternative	Presse rotative
Nombre de matrices	1	Jusque 100
Cadence de production (cp/h)	De 100 à 10 000	Jusque 1 000 000
Poinçons réalisant la compression	Supérieur	Supérieur et inférieur
Étapes du cycle de compression	Remplissage Arasage Compression Éjection	Remplissage Dosage Arasage Pré-compression Compression Éjection
Équipement	Plateau fixe	Tourelle rotative
Avantages	Possibilité d'outillages d'étude pour développement	Vitesse de production élevée
	Possibilité de remplissage manuel	Reproductibilité des cycles
	Faible consommation de poudres	-
Inconvénients	Inutilisable pour lot de taille importante	Inutilisable pour développement car consommation importante de poudres
	Compression unilatérale	-

2.4. Simulateur de compression

L'intérêt pour l'étude de la compression est ancien puisque le premier simulateur de compression date des années 70 (16). Ils ont donc grandement évolué et nous nous concentrerons dans cette thèse sur les simulateurs de compression actuels, du type de celui développé par Medel'Pharm, la STYL'One Evolution.

Les simulateurs de compression utilisés aujourd'hui sont des presses mono station instrumentées et informatisées.

L'instrumentation de la presse permet l'acquisition d'un grand nombre de variables.

Tout d'abord, l'instrumentation des deux poinçons par des capteurs piézoélectriques permet l'accès à toutes les pressions caractérisant le cycle de compression (pressions de tassage, de pré-compression, de compression et d'éjection). Ces capteurs ont la particularité d'être doublés pour chaque poinçon. En effet, les poinçons supérieur et inférieur sont équipés chacun d'un capteur dont la plage de mesure est de 0 à 5 kN, et d'un autre dont la plage est de 5 à 50 kN. Cette dualité est nécessaire à la précision des mesures car les forces appliquées appartiennent à ces deux plages en des temps très réduits (quelques millisecondes entre la pré-compression et la compression). Sur une presse rotative, cette dualité n'est pas nécessaire car les pressions appartenant aux deux plages ne sont pas exercées sur les mêmes galets (poste de pré-compression différent du poste de compression).

De plus, ces pressions sont à mettre en relation avec les déplacements des poinçons. Ces derniers sont aussi enregistrés à des fréquences atteignant 10 000 Hz. La combinaison des forces et déplacements permet le tracé des courbes force-déplacement, elles-mêmes très utiles aux calculs des énergies par intégration (cf. paragraphe 2.3.1. p.40).

La force de décollage du comprimé du poinçon inférieur, après compression, est aussi mesurée par un capteur si besoin. Pour cela, une barrette d'éjection instrumentée est installée à la place de la barrette classique (cf. figure 11). Cette mesure peut être importante, notamment pour détecter une tendance au collage.

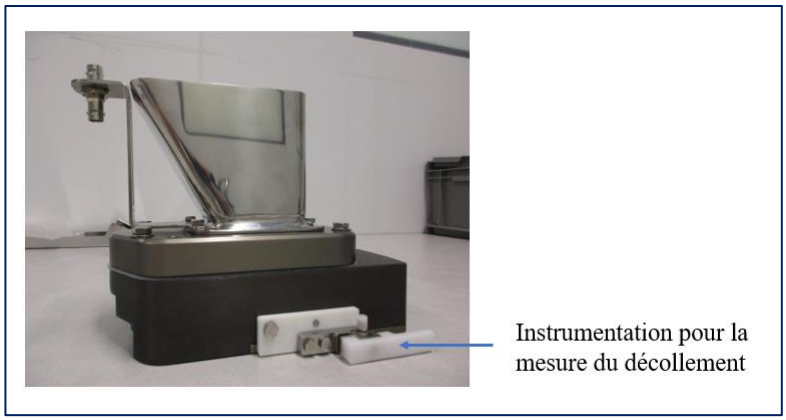


Figure 11 - Sabot instrumenté pour la mesure du décollement

Les figures 12 et 13 présentent les principaux organes des simulateurs de compression :

- Le sabot distributeur mobile, qui permet le remplissage et l'arasage. Celui-ci peut être doublé ou triplé pour les comprimés multicouches et enrobés à sec. La barrette d'éjection est fixée sur l'un des sabots et permet le décollement des comprimés après l'éjection. Le sabot distributeur est rempli manuellement via la trémie d'alimentation.
- Les poinçons inférieur et supérieur qui, en pénétrant dans la matrice, forment le comprimé.
- Les systèmes d'aspiration, qui limitent l'empoussièrement dans l'enceinte, et ainsi les contaminations de couches.

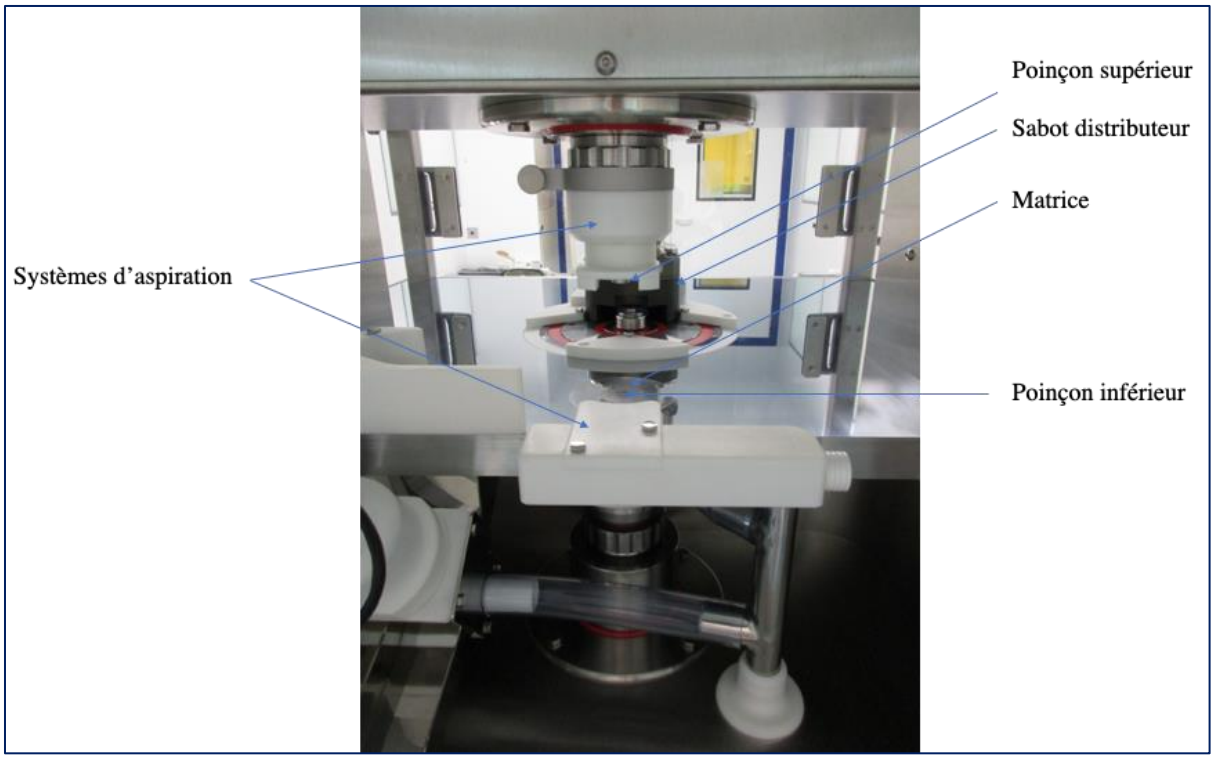


Figure 12 - Photographie légendée des principaux organes du simulateur STYL'One Evolution

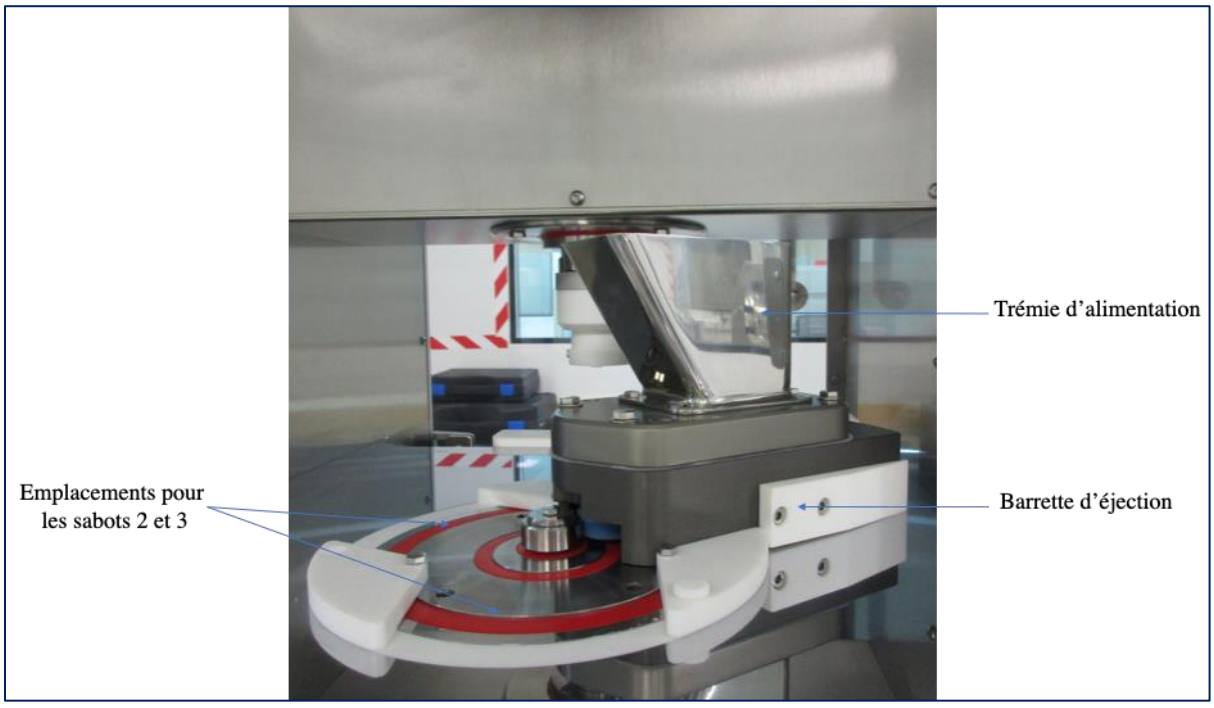


Figure 13 - Photographie légendée du système d'alimentation du simulateur STYL'One Evolution

Enfin, l'avantage des simulateurs de compression récents est qu'ils permettent la reproduction des cycles de compression des presses industrielles. Ceci consiste en des

profils de compression prédéfinis, mimant notamment les vitesses des poinçons, leur pénétration et les temps de compression associés. La méthode de simulation est détaillée dans la partie 2.1 p.34.

3. Contrôles pharmacotechniques

Pendant la fabrication des médicaments, les paramètres critiques sont contrôlés, d'une part en cours de production sur le mélange de poudres ou grains, d'autre part en fin de fabrication sur les comprimés.

3.1. Contrôles des mélanges de poudres ou grains

Les mélanges de poudres ou grains sont des intermédiaires de production critiques. En effet, leurs caractéristiques influent sur les suites du procédé. C'est pourquoi, lors des phases de développement, les fourchettes des paramètres de caractérisation sont définies. Ainsi, lors des phases de fabrication commerciale, ces paramètres sont contrôlés et peuvent faire l'objet de spécifications.

3.1.1. Temps d'écoulement

Le temps d'écoulement est le temps nécessaire à 100 g d'un mélange pour passer dans un entonnoir de taille standardisée (01/2008 :20916, Pharmacopée Européenne). La coulabilité est un paramètre critique puisqu'elle présage de l'aptitude de la poudre à couler uniformément dans les trémies d'alimentation des presses à comprimer, et donc de l'aptitude à produire des comprimés de masses stables.

3.1.2. Répartition granulométrique

La répartition granulométrique représente l'effectif de population pour chaque fourchette de taille de particules. Elle peut être définie par différentes méthodes, telles

que la granulométrie laser (01/2010 :20931, Ph. Eur.) ou le tamisage (01/2008 :20912, Ph. Eur.). Les caractérisations réalisées dans le cadre de cette thèse ont été réalisées par tamisage. Cette méthode consiste à faire passer le mélange dans une colonne de tamis d'ouvertures décroissantes, de peser le contenu de chaque tamis et d'exprimer les masses en pourcentage. Il s'agit d'un paramètre critique car il influe sur la compactibilité du mélange. Pour une force de compression donnée, plus la compactibilité d'un mélange est importante, plus la dureté des comprimés issus de ce mélange est importante (17).

3.1.3. Indice de compressibilité

L'indice de compressibilité est défini à l'aide des volumes que prend un mélange dans une éprouvette avant et après avoir subi un nombre défini de tassements mécaniques. Il illustre donc l'aptitude du mélange au réarrangement particulaire et est exprimé tel que :

$$\mathrm{IC} = \frac{100\ (V0 - Vf)}{V0}$$

Avec V0 = volume apparent avant tassement
Vf = volume final après tassement

Les valeurs d'indice de compressibilité sont reliées à l'aptitude à l'écoulement par les tables de la Pharmacopée Européenne (01/2010 :20936 Ph. Eur).

3.2. Contrôles des comprimés

Comme médicaments, les comprimés pharmaceutiques doivent répondre à un certain nombre de critères pour être libérés et commercialisés. Ces tests sont standardisés et sont décrits dans la Pharmacopée en vigueur.

3.2.1. Masse

Les masses des comprimés d'un lot répondent aux essais d'uniformité de masse des préparations unidoses (01/2008 :20905 Ph. Eur). Le test est réalisé sur 20 unités

prélevées au hasard et la masse moyenne est déterminée. Deux au plus des masses individuelles peuvent s'écarter de la masse moyenne d'un pourcentage plus élevé que celui indiqué dans le Tableau II. La masse individuelle d'aucune unité ne peut s'éloigner de plus du double de ce pourcentage.

Tableau II - Spécifications du test d'uniformité de masse des préparations unidoses

Forme pharmaceutique	Masse moyenne	Écarts limites en pourcentage de la masse moyenne
Comprimés non enrobés et comprimés pelliculés	80 mg ou moins	10
	Entre 80 et 250 mg	7,5
	250 mg ou plus	5

3.2.2. Dureté

La dureté des comprimés est évaluée par un test de résistance à la rupture (01/2008 :20908 Ph. Eur). L'appareil utilisé est constitué de deux mâchoires se faisant face, dont l'une se déplace vers l'autre. Le résultat est donné en Newton. Aucune spécification n'est donnée réglementairement. Les spécifications utilisées en routine répondent généralement à des contraintes de procédé et/ou de stabilité. En effet, un comprimé dont la dureté est faible sera cassant et mettra en péril les étapes de pelliculage, conditionnement et transport, qui provoquent un important stress mécanique.

3.2.3. Friabilité

Les comprimés doivent satisfaire l'essai de friabilité des comprimés non enrobés (01/2010 :20907 Ph. Eur). Le test est réalisé sur 6,5 g de comprimés s'ils sont de masse inférieure à 650 mg chacun ; ou sur 10 comprimés si leur masse est supérieure à 650 mg. Les comprimés subissent 100 rotations dans une roue dont les dimensions sont

fixées comme l'indique la figure 14. La différence de masse entre avant et après les rotations représente la friabilité. La limite réglementaire est de 1,0 % mais les contraintes de procédé (cf. 3.2.2 p.30) peuvent imposer une limite plus faible.

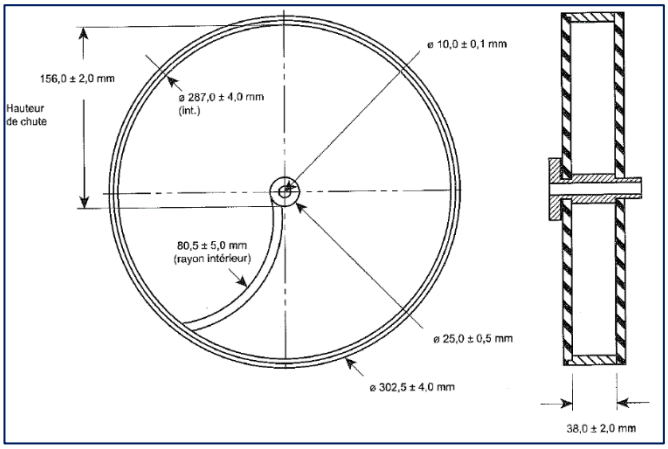


Figure 14 - Dimensions du friabilimètre conforme à la Pharmacopée Européenne

3.2.4. Dissolution

Le test de dissolution consiste à mesurer par la méthode analytique adéquate les pourcentages de principe actif dissout à des temps précis (01/2012 :20903 Ph. Eur). Quatre dispositifs sont prévus par la Pharmacopée Européenne (appareil à panier, appareil à palette, appareil à piston, cellule à flux continu) et les spécifications dépendent du type de comprimé (libération immédiate, prolongée, retardée). Un appareil à palettes est représenté figure 15.

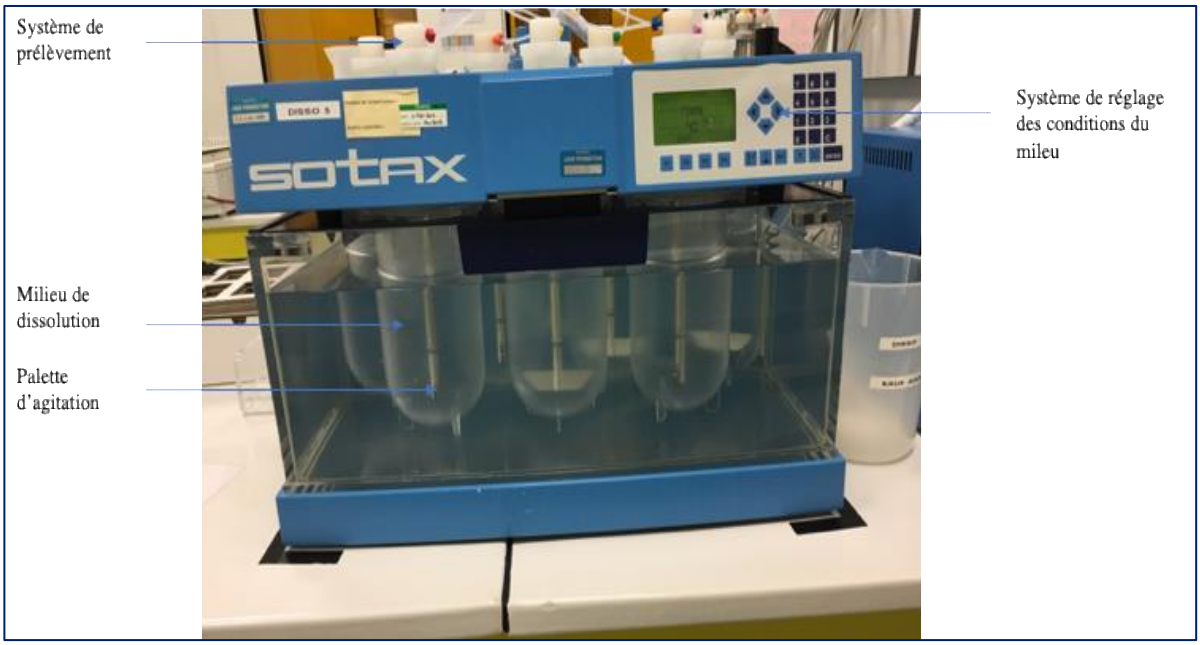


Figure 15 - Photographie légendée d'un appareil à palette

Lorsque le comprimé étudié est à libération complexe, le test de dissolution se substitue souvent au test de délitement.

Partie B : Étude expérimentale

1. Introduction

L'investissement que représente l'achat d'un simulateur type STYL'One a pour but d'anticiper les comportements des produits sur les presses industrielles. En d'autres termes, il est attendu qu'après développement sur simulateur, les comprimés produits à large échelle soient fidèles à ceux produits pendant les phases de développement. Pour s'assurer que tel sera le cas sur les produits prochainement développés ou transposés, l'étude inverse a été réalisée : des comprimés depuis longtemps façonnés industriellement ont été ponctuellement produits sur STYL'One et les paramètres ont été comparés afin de déterminer si le simulateur aurait prédit rigoureusement le comportement des grains.

Ainsi, l'objectif de ce travail est d'évaluer les corrélations existant entre le simulateur de compression STYL'One Evolution et une presse industrielle. Il s'agit d'une part de s'assurer que les comprimés issus du simulateur présentent des caractéristiques identiques aux comprimés produits industriellement ; d'autre part de déterminer les paramètres sensibles, c'est à dire ceux dont le réglage influe sur la qualité de prédiction du simulateur.

Le travail expérimental d'établissement des corrélations a été précédé par un travail préparatoire de documentation aux sujets du simulateur, de la presse Hata ainsi que des poudres et grains utilisés pour l'étude.

2. Travail préparatoire

La première partie du travail préparatoire a porté sur l'étude du fonctionnement de simulation de la presse STYL'One. Ainsi, en collaboration avec les concepteurs de la

machine, Medel'Pharm (Beynost, France), il a été détaillé les paramètres théoriquement reproduits par la presse STYL'One ainsi que par les appareillages annexes spécifiques, nécessaires à certaines des applications de Skyepharma telles que la compression multicouche ou l'enrobage à sec.

Ensuite, pour pratiquer une simulation la plus rigoureuse possible, certains paramètres industriels spécifiques aux presses du site ont été inventoriés dans le but de les insérer manuellement dans les paramètres de réglages de la STYL'One.

Enfin, les caractérisations respectives des grains utilisés pour l'établissement des corrélations ont permis de comparer leurs comportements seuls et au sein d'un comprimé multicouche. Ces caractérisations ont aussi servi de données initiales pour le suivi de l'évolution du grain au fil des manipulations.

2.1. Méthode de simulation de la presse STYL'One

La valeur ajoutée de la presse mono poinçon qu'est la STYL'One réside dans sa capacité revendiquée de simuler les presses rotatives. La presse permet tout d'abord l'utilisation des mêmes outillages que les presses industrielles (formats standards en termes de dimensions des matrices et poinçons). Cependant, le travail avec matrice et poinçons identiques est une condition nécessaire mais non suffisante à la corrélation des données. Pour que les résultats obtenus sur simulateur, en termes de caractéristiques de comprimés et de paramètres de procédé, soient identiques à ceux obtenus sur presse industrielle, il faut qu'il y ait en plus une reproduction rigoureuse des cycles de compression. On entend ici par cycle de compression tous les paramètres liés aux mouvements et forces des poinçons dans la matrice.

La plupart de ces paramètres résultent de la géométrie de la presse. En effet, la pénétration des poinçons dans la matrice est provoquée par leur passage sur un galet. La formule de Rippie et Danielson permet de déterminer le profil temps-déplacement. La position d'un poinçon est par cette formule liée à la géométrie de la presse (18)(19):

$$Z = [(r_1 + r_2)^2 - (r_3 sin\omega t - x)^2]^{1/2}$$

avec r_1 et r_2 les rayons du galet de compression et de la courbure de la tête de poinçon.

r_3 la distance entre le centre de la tourelle et le centre de la matrice

ω la vitesse de rotation de la tourelle

x la distance prise horizontalement entre la ligne centrale verticale du galet et le centre de la courbure de la tête de poinçon

Les variables sont représentées figure 16.

Par cette formule, les profils temps-déplacement des presses industrielles sont insérés dans le logiciel de commande de la presse STYL'One.

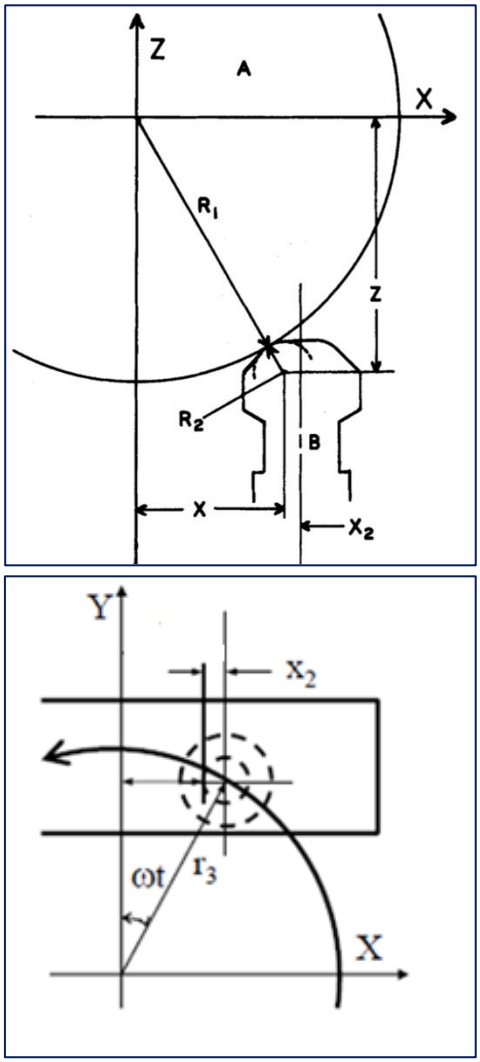


Figure 16 - Schéma du contact entre la tête de poinçon et le galet de compression (D'après Viscoelastic Stress/Strain Behavior of Pharmaceutical Tablets : Analysis during Unloading and Postcompression Periods, Journal of Pharmaceutical Sciences, 1981)

De plus, pour simuler les cycles de compression, il faut reproduire les temps entre les postes (temps entre les tassages, la pré-compression, la compression). Sur une presse rotative, ces différentes pressions sont exercées à des endroits physiques différents, et les temps auxquels elles sont exercées sont définis par la distance entre les galets et la vitesse de

rotation de la tourelle. Sur la presse STYL'One, il n'y a pas de galet, et toutes les pressions sont exercées au même endroit (un seul poste). Ainsi, pour définir le temps entre les pics de pressions à appliquer, c'est l'angle entre deux galets de la presse industrielle (cf. figure 17) qui est intégré dans le logiciel de commande.

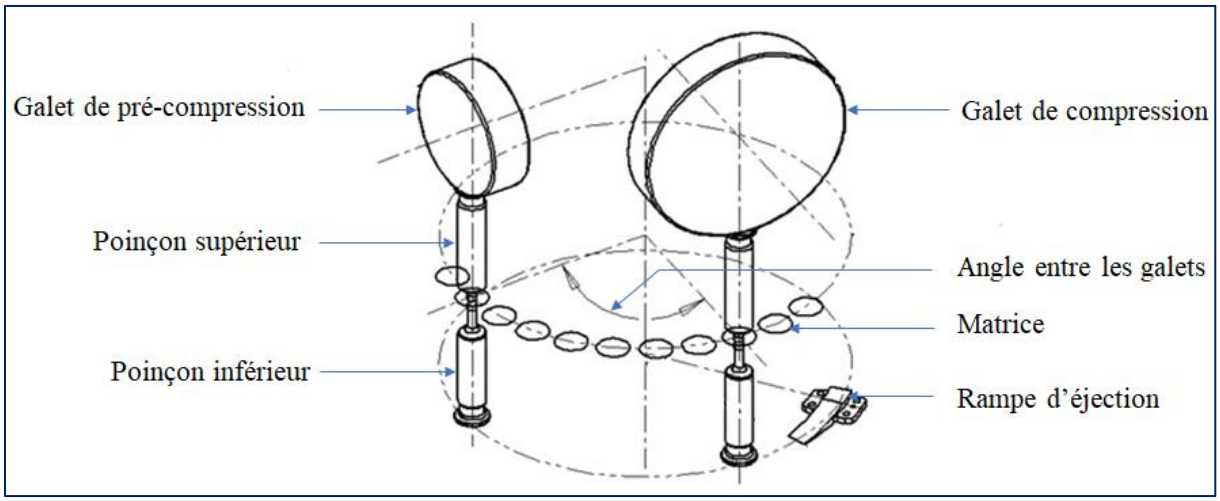


Figure 17 - Schéma de l'angle entre les galets sur une presse à comprimer rotative (adapté d'un document Medel'Pharm)

Enfin, un paramètre à reproduire impérativement pour simuler les cycles des presses rotatives est le *dwell time* (Td). Il correspond au temps pendant lequel l'épaisseur minimale entre les poinçons est maintenue. Il représente donc aussi le temps d'application de la pression maximale. Il est schématisé sur la figure 18.

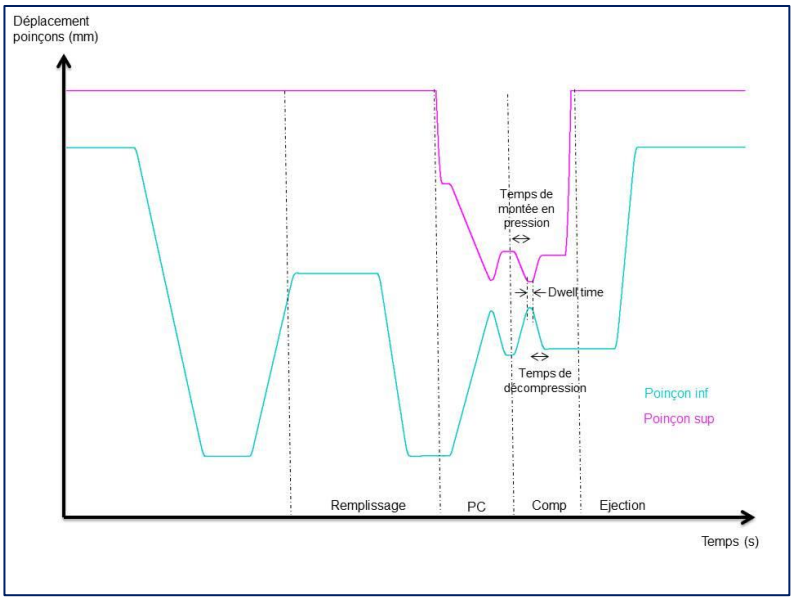


Figure 18 - Schéma du dwell time (légendé à partir d'un extrait du logiciel Analis)

La valeur du dwell time a une influence considérable sur les comportements des poudres qui le subissent (20). Un dwell time très court, lors de l'augmentation de la vitesse des presses par exemple, favorise des tendances telles que des décalottages car le temps de maintien est trop faible pour que toute l'énergie soit absorbée par le comprimé avant la décompression (21). Les poudres ont donc un comportement viscoélastique variant selon le temps de maintien. Ceci est très important à appréhender lors des phases de développement car un même mélange peut présenter des propriétés avantageuses à faibles vitesses, mais mener à des défauts inacceptables à plus haute vitesse (22). Par conséquent, dans le cadre d'une étude sur simulateur de compression, le dwell time doit obligatoirement être mimé pour que les comportements observés soient prédictifs. Ainsi, il est obtenu par calcul grâce au rayon du méplat et celui de la tourelle et est inversement proportionnel à la vitesse. L'équation est la suivante (23):

$$T_d = \frac{6\ x\ 10^4\ x\ R_h}{\pi\ x\ r\ x\ R_p}$$

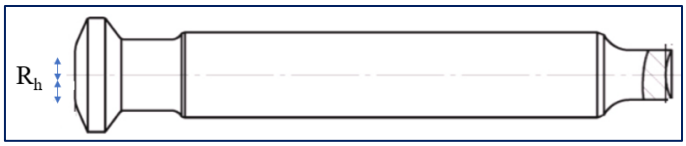


Figure 19 - Schéma présentant le rayon du méplat

Avec R_h le rayon du méplat ; R_p le rayon de la tourelle ; r la vitesse de rotation

2.2. Détermination des paramètres propres aux presses industrielles

Afin de permettre une simulation rigoureuse avec la presse STYL'One Evolution, il est nécessaire de pouvoir paramétrer aussi la pénétration respective des poinçons inférieur et supérieur dans la matrice au plus proche des conditions des presses industrielles. Pour cela, il est nécessaire d'appréhender la symétrie ou non de la compression. La compression est dite symétrique lorsque les poinçons parcourent la même course dans le lit de poudre. Dans le cas d'une compression asymétrique, l'un des poinçons a une course fixe ; il est important de connaître la valeur de celle-ci car elle a une importance sur le comprimé qui sera formé, notamment sur sa dureté (24). De plus, il s'agit d'un paramètre qui peut être fixé sur la presse STYL'One lorsqu'il est ajouté manuellement. Les paramètres de compression de la presse Hata sont présentés dans le Tableau III :

Tableau III - Valeurs de pénétration des poinçons de la presse Hata 55LSU-3L

Presse	Type	Symétrie de compression	Poinçon dont la course est fixe	Course du poinçon (mm)	
				Tassage(s)	Pré-compression / Compression
Hata	Multicouche industrielle	asymétrique	supérieur	8	3

Dans le cas d'une presse multicouche, il existe plusieurs valeurs de pénétration fixe : une pour les tassages sur chacune des couches intermédiaires (couche 1 et couches 1+2 dans le cas de la presse Hata) ; une pour la pré-compression et compression sur la couche finale (couches 1+2+3 dans le cas de la presse Hata).

De plus, une autre information essentielle est la grandeur représentée par la force de compression relevée par l'automate de la presse industrielle. En effet, même si le simulateur présente des capteurs de forces sur les poinçons inférieur et supérieur, il n'en est pas de même pour les presses industrielles. Il s'agit donc de savoir, pour chaque presse, quelle est la force mesurée par les capteurs. Le Tableau IV présente les caractéristiques des presses.

Tableau IV - Forces mesurées par les capteurs des presses à comprimer étudiées

Presse	Force(s) mesurée(s)
Hata 55LSU-3L	Poinçons inférieurs
STYL'One	Poinçons inférieurs et supérieurs

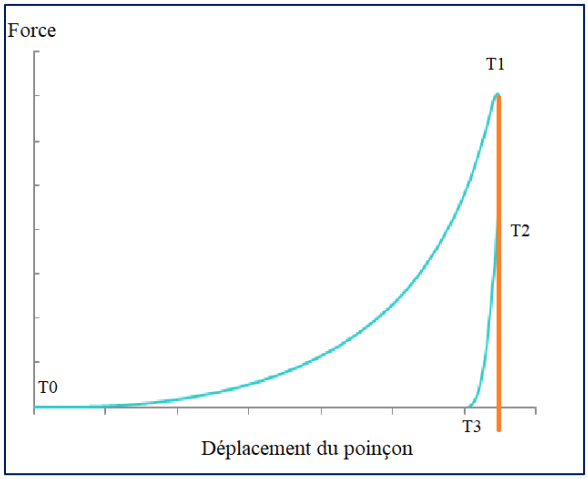
Cette donnée est d'autant plus importante à connaître que la compression sur les presses industrielles est généralement asymétrique. Pour comparer les comportements des poudres sur les deux équipements, il s'agit donc bien de comparer les pressions dont la valeur est celle mesurée par la presse industrielle. Dans le cas étudié, la seule pression comparable est la pression subie par le poinçon inférieur.

Toutes ces informations sont donc des prérequis indispensables aux réglages de simulation sur la presse STYL'One puisqu'elles vont permettre la reproduction rigoureuse des parcours des poinçons durant les cycles.

2.3. Étude des comportements des poudres individuelles

2.3.1. Généralités

L'étude des cycles de compression permet la caractérisation des matières par calcul des énergies liées aux phases de compression. Ces énergies sont calculées par intégration de la force en fonction du déplacement tel que présenté dans la figure 20 :



T0 : temps du début de compression
T1 : temps où la force est maximale
T2 : temps où la distance entre poinçons est minimale
T3 : temps en fin de compression
F(t) : force appliquée au temps t
P(t) : distance entre poinçons au temps t

Figure 20 - Courbe force-déplacement (adapté d'un extrait du logiciel Analis)

- Énergie de réarrangement

Elle correspond à l'énergie fournie au comprimé pour le réarrangement particulaire. C'est la différence entre un triangle d'énergie généré par un produit purement plastique et le cycle de compression généré par le produit étudié.

$$E_r = \frac{(F_{(T1)} - F_{(T0)}) \times (P_{(T1)} - P_{(T0)})}{2} - E_c = \frac{(F_{(T1)} - F_{(T0)}) \times (P_{(T1)} - P_{(T0)})}{2} - \int_{T0}^{T1} F(t).\delta[P(t)]dt$$

Soit en pratique :

$$E_r = \frac{(F_{(T1)} - F_{(T0)}) \times (P_{(T1)} - P_{(T0)})}{2} - \sum_{T0+1}^{T1} \left[\frac{F(t) + F(t-1)}{2}.(P(t) - P(t-1))\right]$$

- Énergie élastique

Elle correspond à l'énergie rendue par le comprimé lors de la décompression. Elle est donc notée négativement.

$$E_e = \int_{T2}^{T3} F(t).\delta[P(t)]dt$$

- Énergie plastique

Elle correspond à la totalité de l'énergie dissipée dans le comprimé. C'est la somme de l'énergie de compression et de l'énergie élastique.

$$E_p = E_c + E_e = \int_{T0}^{T3} F(t).\delta[P(t)]dt - E_f = \int_{T0}^{T3} F(t).\delta[P(t)]dt - \int_{T1}^{T2} F(t).\delta[P(t)]dt$$

- Énergie de compression

Elle correspond à l'énergie fournie au comprimé pendant la montée en pression.

$$E_c = \int_{T0}^{T1} F(t).\delta[P(t)]dt$$

- Énergie de fluage

Elle correspond à l'énergie de réarrangement particulaire intervenant après la fin de la montée en pression

$$E_f = \int_{T1}^{T2} F(t).\delta[P(t)]dt$$

2.3.2. Étude préliminaire du produit servant à la comparaison

L'étude préliminaire du produit servant à la comparaison a consisté en la description et la caractérisation du produit fini et de ses composants, les grains SR (Slow release pour libération prolongée), barrière (sans principe actif, noté PA) et FR (Fast Release pour libération immédiate).

2.3.2.1 Produit utilisé

Le produit utilisé pour la comparaison est un comprimé tricouche de type Geomatrix® comportant deux principes actifs : l'un est à libération immédiate, l'autre à libération

prolongée. La couche inférieure du comprimé est appelée SR, la couche médiane est une couche barrière et la couche supérieure est dite FR. Le PA 1 se trouve dans chacune des couches d'actifs, sa libération est donc immédiate et prolongée. Le PA 2 ne se trouve lui que dans la couche à libération immédiate. Le schéma du comprimé est présenté figure 21.

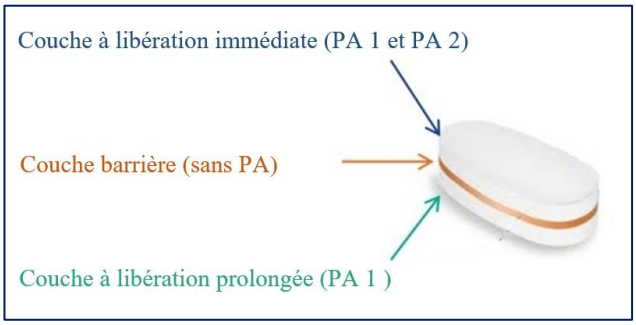


Figure 21 - Schéma présentant l'organisation des trois couches du comprimé étudié

Les produits finis sont des comprimés oblongs (dimensions 14,50 x 7,56 mm), présentant une barre de sécabilité et dont les deux moitiés et les deux faces sont gravées (nom du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché et identification du produit).

La composition unitaire, centésimale et par lot des trois grains correspondant aux trois couches constituant le comprimé ainsi que les procédés de fabrication de chaque grain sont décrits dans le Tableau V.

Tableau V - Compositions unitaire, centésimale et par lot des comprimés

Couche	Procédé de fabrication	Matière première		Quantités			Rôle
				masse unitaire (mg/cp)	masse (%)	Par lot de comprimés (kg/lot)	
		Nom Pharmacopée Européenne					
SR	Granulation humide (eau/éthanol 50/50)	Hypromellose		20,00	3,62	20,00	Matrice pour libération prolongée
		PA 1		150,00	27,12	150,00	Principe actif
		Hypromellose		60,00	10,85	60,00	Matrice pour libération prolongée
		Oxide de Fer		0,74	0,13	0,74	Colorant rouge
		Mannitol		34,26	6,20	34,26	Diluant
		Povidone		8,00	1,45	8,00	Liant
	Lubrification	Stéarate de magnésium		3,00	0,54	3,00	Anti-friction
		Silice colloïdale anhydre		2,00	0,36	2,00	Régulateur d'écoulement
	Masse couche 1:			**278,00**	**50,27**	**278,00**	
Barr.	Granulation humide (éthanol)	Hypromellose		102,99	18,62	117,00	Matrice pour libération prolongée
		Huile de ricin hydrogénée		10,68	1,93	12,13	Matrice pour libération prolongée
		Oxide de Fer		0,12	0,02	0,14	Colorant rouge
		Povidone		8,00	1,45	9,09	Liant
	Lubrification	Stéarate de magnésium		2,10	0,38	2,39	Anti-friction
		Silice colloïdale anhydre		1,10	0,20	1,25	Régulateur d'écoulement
	Masse couche 2 :			**125,00**	**22,60**	**142,00**	
FR	Granulation humide (éthanol)	Povidone		3,89	0,70	4,15	Liant
		PA 1		50,00	9,04	53,33	Principe actif
		Cellulose microcristalline		21,00	3,80	22,40	Diluant
		Carboxyméthyl amidon sodique		4,19	0,76	4,47	Délitant
		Oxide de Fer		0,42	0,08	0,45	Colorant rouge
		PA 2 pre granulé	PA 2	57,00	10,31	60,80	Principe actif
			Povidone	2,11	0,38	2,25	Liant
	Lubrification	Carboxyméthyl amidon sodique		8,39	1,52	8,95	Délitant
		Stéarate de magnésium		2,00	0,36	2,13	Anti-friction
		Silice colloïdale anhydre		1,00	0,18	1,07	Régulateur d'écoulement
	Masse couche 3 :			**150,00**	**27,12**	**160,00**	
Comprimé				**553,00**	**100,00**	**580,00**	

2.3.2.2 Grains utilisés

Les grains étudiés sont les trois grains entrant dans la composition du produit fini, c'est-à-dire les grains SR, FR et barrière. Les trois grains sont produits séparément par granulation humide selon le procédé décrit en Annexe 1. Les grains récupérés ont été conservés en conditions usuelles (en fût avec dessicant à 20-25°C et 40 % d'humidité relative) et comprimés rapidement. Dans cette partie, les couches ont été caractérisées individuellement. Les courbes force/déplacement ont été définies sur la presse STYL'One pour chacune des couches individuellement. Un exemple de ces courbes est présenté figure 22.

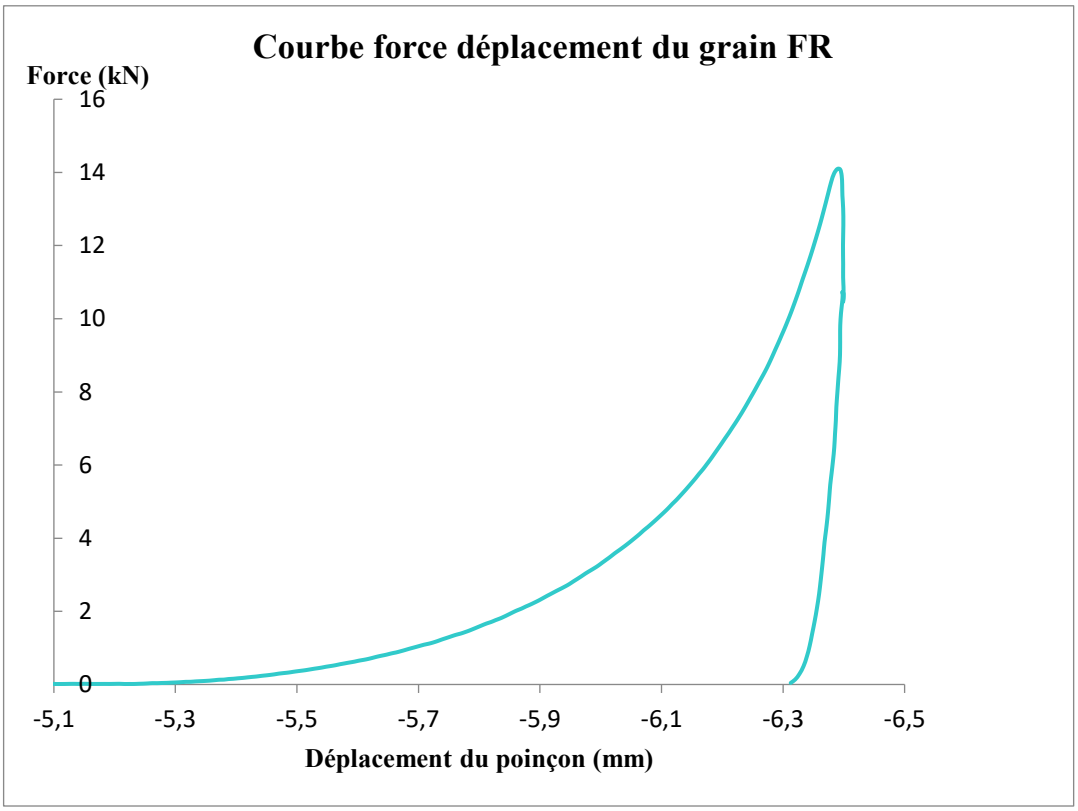


Figure 22 - Courbe force déplacement du grain FR

Les courbes des grains SR et barrière sont présentés en Annexe 2.

L'intégration des trois courbes a permis le calcul des énergies, présentées dans le Tableau VI :

Tableau VI - Calcul des énergies de compression des trois couches étudiées

		Énergies (J)			
		De réarrangement	De compression	Élastique	Plastique
Couche	SR	18,3	8,8	-0,9	7,9
	Barrière	32,8	7,3	-1,5	5,8
	FR	17,1	10,4	-0,5	9,8

A l'exception de l'énergie de réarrangement, les énergies des cycles de compression des trois mélanges constituant le comprimé tricouche étudié sont semblables. La couche barrière présente une énergie de réarrangement quasiment deux fois supérieure aux deux autres couches (32,8 J pour la barrière vs. 18,3 et 17,1 J pour la SR et la FR respectivement).

La distribution de taille des particules (ou PSD pour Particle Size Distribution) de chaque couche individuellement explique la différence d'énergie. Les PSD sont déterminés par tamisage sur des colonnes de tamis dont les mailles sont de 63, 125, 250, 500, 710 et 1000 µm. Les résultats sont exprimés en pourcentages massiques. Les graphiques de la figure 23 présentent les distributions de taille des grains formant chaque couche.

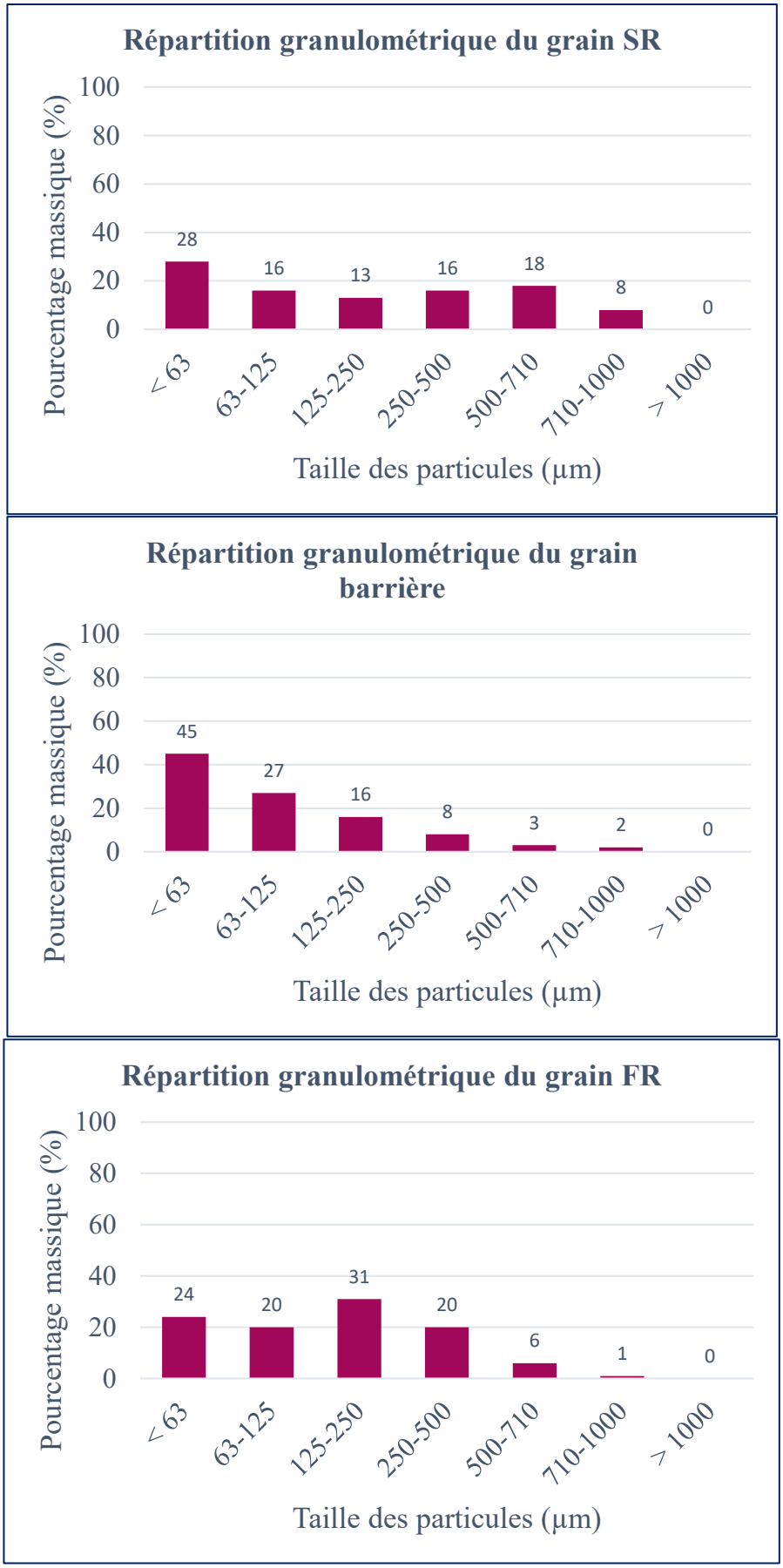


Figure 23 - Distribution de taille des particules (de haut en bas : couches SR, barrière, FR)

Le pourcentage de fines (particules de diamètre inférieur à 63 µm) est très variable selon les couches : 28 et 24 % pour la couche SR et FR respectivement et 45 % pour la couche barrière. C'est ce pourcentage qui peut expliquer la différence qui existe entre les énergies de réarrangement particulaire : en effet, les particules fines sont plus à même de glisser dans les espaces interparticulaires sous l'effet de la pression (25). Lors de la compression de la couche barrière, qui est constituée de 45 % de particules fines, une énergie plus importante est utilisée au réarrangement particulaire que pour les autres couches.

Par ailleurs, tous les grains présentent une humidité résiduelle inférieure à 3,0 %, ce qui est dans la fourchette acceptable définie lors de la validation de procédé.

3. Études des corrélations entre simulateur STYL'One et presse Hata

Une fois les informations rassemblées dans la partie 2, l'étude des corrélations à proprement dite a été réalisée en comparant les comprimés issus des deux machines. La première expérience, consistant à comparer d'une part les caractéristiques des comprimés, d'autre part les paramètres de procédé des machines, sera présentée en première partie. La discussion ayant mené à des investigations, ces dernières seront présentées dans un second temps. Sur la base des résultats de l'investigation, un second essai a été mené et ses résultats seront présentés en dernière partie.

3.1. Essai n°1 : comparaison des comprimés et paramètres de procédé

3.1.1. Introduction

Les informations retirées du travail préparatoire ont permis de mettre en place un essai, appelé ici essai n°1, comparant l'ensemble des paramètres issus des presses Hata et STYL'One pour mettre en exergue ou non les similitudes et différences.

3.1.2. Matériel et méthode

L'essai n°1 a été réalisé à partir des grains décrits et caractérisés dans la partie 2.3.2. p.41. Les grains comprimés sur la presse industrielle et sur le simulateur sont issus du même lot.

3.1.2.1 Méthode de fabrication

Sur les deux machines, les réglages ont été faits de la manière suivante :

- La masse de chacune des couches est un paramètre cible et est obtenue par réglage de la hauteur de remplissage de chaque couche.
- Les pressions de tassage / pré-compression / compression sont des paramètres cibles et sont obtenues par réglage des épaisseurs de tassage / pré-compression / compression respectivement.
- La pénétration du poinçon supérieur pour chaque couche a été fixée comme définie dans le travail préparatoire (8 mm pour tassages 1 et 2 ; 3 mm pour pré-compression et compression).
- Tous les autres paramètres découlent de ces réglages (paramètres induits) et seront donc comparés.

Les paramètres consignes et induits sont résumés dans le Tableau VII.

Tableau VII - Présentation des paramètres cibles et induits pour l'essai n°1

Paramètres cibles		
Masse des couches (mg)	Couche 1	125,0
	Couches 1 + 2	400,0
	Couches 1 + 2 + 3	553,0
Pression poinçon supérieur (kN)	Tassage 1	0,98
	Tassage 2	0,49
	Pré-compression	6,2
	Compression	16,9

Paramètres induits	
Hauteurs de remplissage	Couche 1, couches 1 + 2, couches 1 + 2 + 3
Epaisseurs de compression	Epaisseur corrigée tassages 1 et 2, pré-compression, compression
Paramètres pharmaco techniques	Masse, épaisseur, dureté, friabilité, dissolution

La hauteur de remplissage et l'épaisseur de compression sont schématisées sur la figure 24.

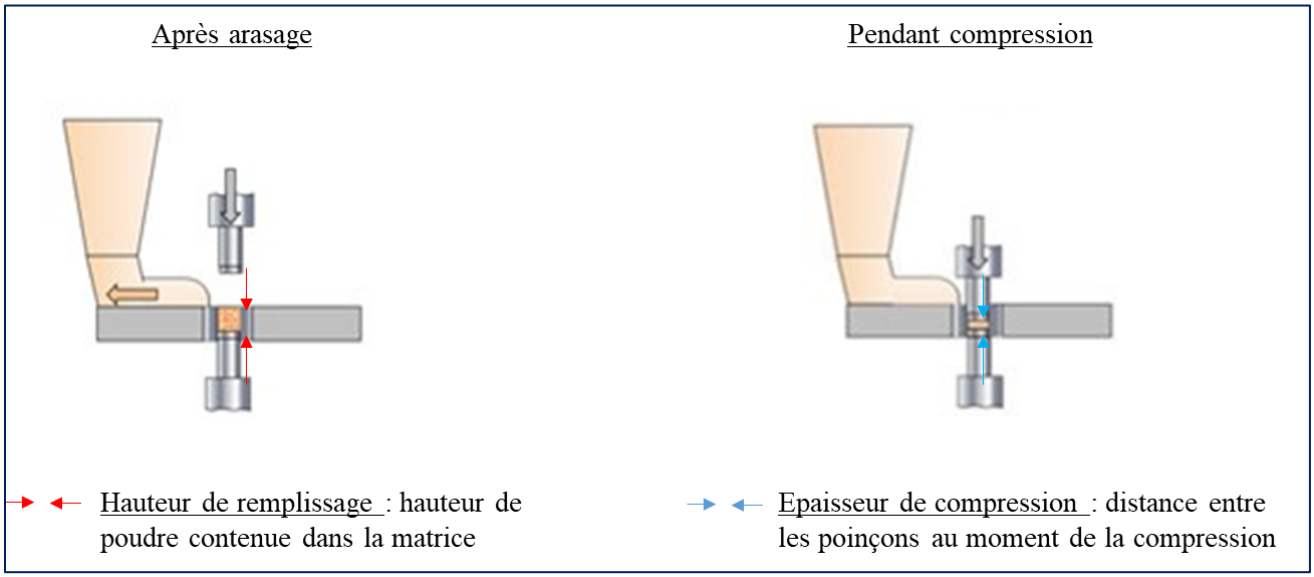


Figure 24 - Schéma de la hauteur de remplissage et de l'épaisseur de compression

3.1.2.2 Paramètres comparés

La comparaison s'est effectuée sur deux groupes de données : les caractéristiques des comprimés (masse, épaisseur, dureté, friabilité, dissolution) et les paramètres de procédé découlant des paramètres cibles (hauteurs de remplissage, épaisseurs de tassage/pré compression/compression).

La figure 25 présente la démarche totale de l'essai.

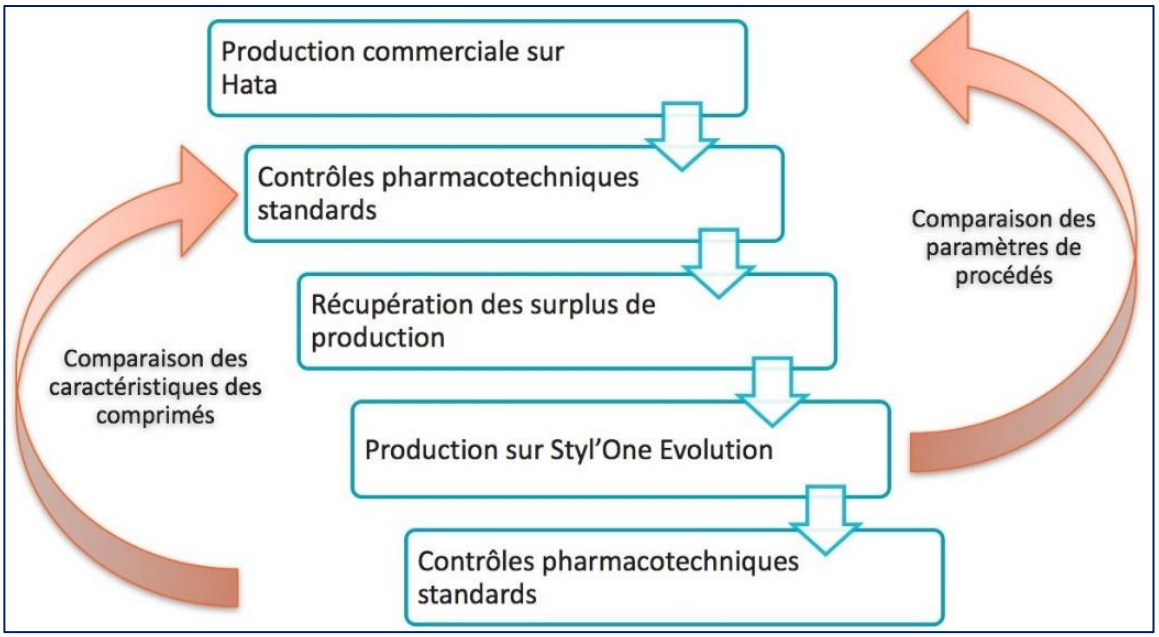


Figure 25 - Méthode schématique de l'essai n°1

3.1.2.3. Origine des données

Les paramètres de procédé du lot industriel ont été extraits des rapports de compression, générés par le logiciel de la presse industrielle, et inclus dans le dossier de lot. Ces rapports sont générés toutes les demi-heures et présentent la moyenne sur 20 comprimés des hauteurs de remplissage, épaisseurs de compression et force de compression. La compression du lot ayant duré environ 12 heures, la moyenne a été calculée à partir de 24 moyennes réalisées chacune sur 20 comprimés (cf. Tableau VIII). Les caractéristiques des comprimés sont issues des contrôles du produit fini exigés par la Pharmacopée en vigueur et relevées dans le dossier de lot analytique.

Les paramètres de procédé du simulateur sont issus des rapports générés par le logiciel Analis, relevant les positions et forces de chaque poinçon à une fréquence de 2 000 Hz. Les caractéristiques des comprimés ont été mesurées individuellement en sortie de presse.

3.1.2.4. Matériel de mesure

Le Tableau VIII résume le matériel utilisé pour la mesure des caractéristiques des comprimés et des paramètres de procédé.

Tableau VIII - Matériels utilisés pour la détermination des paramètres comparés

Lot	Type de paramètres	Paramètres d'étude	Appareillage	Population d'étude
Lot industriel (taille 580 kg)	Caractéristiques des comprimés	Masse	Balance Metler Toledo AX205 (max : 220 g d=0,01mg)	20 cp
		Dimensions	Duromètre Sotax HT 1	10 cp
		Dureté	Duromètre Sotax HT 1	10 cp
		Friabilité	Friabilimètre Sotax F1	12 cp
		Dissolution	Dissolutest online Sotax AT70 + pompe à piston Cy 7-50 + Spectrophotomètre UV Perkin Elmer Lambda 25	6 cp
	Paramètres de procédé	Hauteur de remplissage	-	24 x 20 cp
		Epaisseur de compression	-	24 x 20 cp
		Force	Jauge de contrainte	24 x 20 cp
Lot STYL'One (taille de lot de compression : environ 100 g)	Caractéristiques des comprimés	Masse	Balance Mettler AT261 (0,08-205g d=0,01mg)	10 cp
		Dimensions	Pied à coulisse Mitutoyo CD20D	10 cp
		Dureté	Duromètre Schleuniger 6D	10 cp
		Friabilité	Friabilimètre Erweka TAR10	12 cp
		Dissolution	Dissolutest online Sotax AT70 + pompe à piston Cy 7-50 + Spectrophotomètre UV Perkin Elmer Lambda 25	6 cp
	Paramètres de procédé	Hauteur de remplissage	-	10 cp
		Epaisseur de compression	-	10 cp
		Force	Capteurs piézoélectriques	10 cp

Tous les appareillages sont maintenus et suivis métrologiquement.

3.1.3. Résultats et discussion

3.1.3.1 Comparaison des paramètres de procédé

L'ensemble des paramètres de procédé disponibles sur les logiciels de la presse Hata et du simulateur ont été comparés dans le Tableau IX :

Tableau IX - Comparaison des paramètres de procédé de l'essai n°1

		Lot commercial	Lot STYL'One essai n°1	Différence (%)
Presse		Hata 55LSU-3L	STYL'One Evo.	-
Poinçons		oblong 14,5 * 7,56 mm / barre de sécabilité / gravé faces sup et inf		-
Vitesse tourelle (tpm)		20	20 (simulé)	-
Couche 1	Hauteur de remplissage (mm)	4,00	3,97	-0,75
	Épaisseur de tassement (mm)	1,99	1,97	-1,01
	Force de tassement (kN)	0,98	0,98	-0,10
	Sabot d'alimentation (sens et vitesse)	Anti horaire 60%	Horaire 30%	-
Couche 2	Hauteur de remplissage (mm)	6,26	6,20	-0,93
	Épaisseur de tassement (mm)	3,95	4,00	1,27
	Force de tassement (kN)	0,49	0,54	10,09
	Sabot d'alimentation (sens et vitesse)	Anti horaire 70%	Anti horaire 30%	-
Couche 3	Hauteur de remplissage (mm)	7,81	7,76	-0,61
	Épaisseur de pré-compression (mm)	3,70	3,75	1,35
	Épaisseur de compression (mm)	2,84	2,82	-0,70
	Force de pré-compression (kN)	6,18	5,89	-4,70
	Force de compression (kN)	16,87	16,49	-2,27
	Sabot d'alimentation (sens et vitesse)	Anti horaire 70%	Horaire 30%	-

Globalement, le paramétrage effectué sur le simulateur est similaire à celui réalisé sur la presse Hata. En effet, à l'exception de la pression de tassage 2, la différence représente moins de 5 % de la valeur commerciale.

Tout d'abord, les hauteurs de remplissage sur simulateur et presse industrielle, pour chacune des couches, diffèrent de moins de 1 %. Celles-ci sont déterminées empiriquement au moment du réglage par pesée des couches seules et ajustées jusqu'à

l’obtention de la masse cible, correspondant elle-même à une quantité de principe actif le cas échéant. Les hauteurs de remplissage déterminent donc les volumes laissés dans la matrice aux moments des remplissages. Le système de distribution étant très différent sur les deux presses, il n’aurait pas été étonnant que le remplissage s’effectue différemment, ce que l’on aurait relevé par une différence de hauteur de remplissage. En effet, sur une presse rotative telle que la presse Hata, l’alimentation de la poudre se fait à partir d’un conteneur, relié par une trémie d’un mètre environ à un sabot d’alimentation. Une première hélice, appelée émotteur, rompt les agrégats de remplissage ; une seconde hélice à pale parallélépipédique, appelée pale 12 dents, est située au-dessus du sabot distributeur, l’alimente et maitrise le flux arrivant au sabot ; une troisième hélice se situe au fond du sabot distributeur et alimente les matrices. Sur le simulateur, la trémie d’alimentation est un contenant ouvert sur sa face supérieure et ne contient au maximum que quelques centaines de grammes de poudre. L’alimentation de la matrice se fait seulement par une hélice à pale biseautée. Les figures 26 et 27 présentent les deux systèmes d’alimentation.

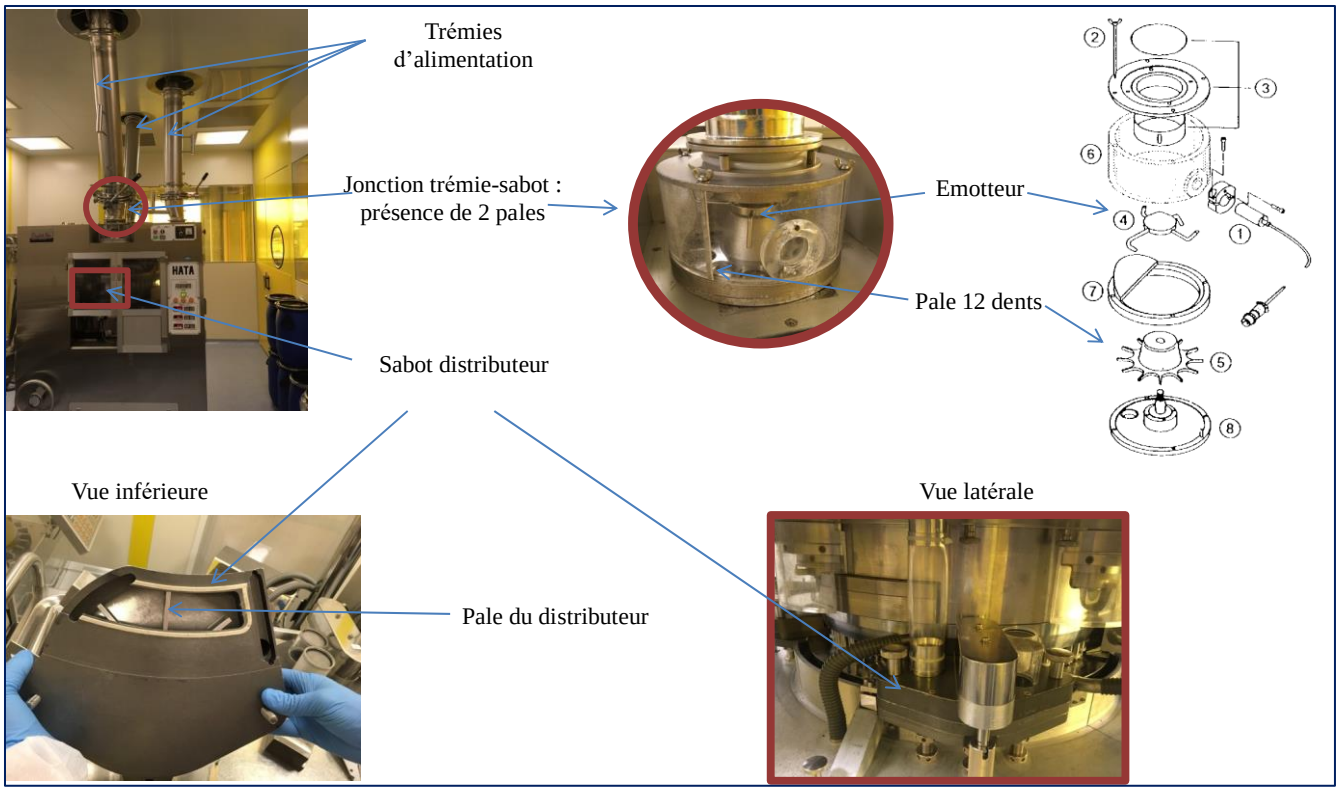


Figure 26 - Schéma du système d'alimentation de la presse Hata

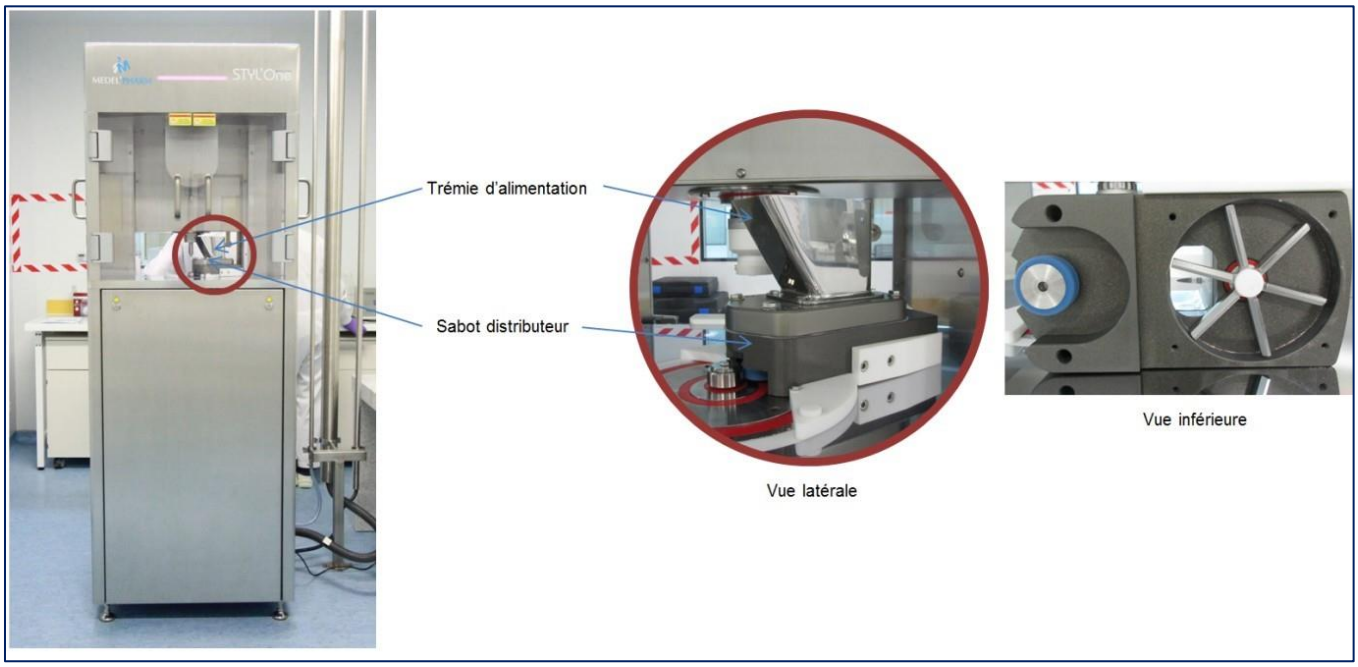


Figure 27 - Schéma du système d'alimentation de la presse STYL'One

Malgré cette différence de fonctionnement, les hauteurs de remplissage sont identiques, ce qui illustre que l'écoulement des poudres entre le sabot d'alimentation et la matrice s'est réalisé de la même manière. Ceci peut être justifié par le fait que les grains utilisés

sont issus du même lot et présentent donc une répartition granulométrique et un écoulement strictement identiques.

Ensuite, les forces de tassage, de pré-compression et de compression sont des paramètres consignes, réglés par les écartements correspondants au moment du réglage de la presse. En d'autres termes, les écartements sont réglés empiriquement de manière à ce que les pressions soient le plus proches des pressions cibles. Aussi bien sur la presse industrielle que sur le simulateur, les pressions atteignaient les cibles à +/- 0,5 kN. Il est alors important de comparer les épaisseurs qu'il a fallu appliquer pour atteindre ces cibles de pressions : les quatre couples de valeurs (tassage 1, tassage 2, pré-compression, compression) ne diffèrent pas de plus de 2 % entre les valeurs relevées sur chacune des presses. Cette information permet d'affirmer que la relation entre la réduction de volume des grains et la force à appliquer est la même sur les deux machines, et ceci pour les trois mélanges. Ceci est cohérent avec le fait que les mêmes grains ont été utilisés sur les deux presses.

Enfin, les vitesses et sens de rotation des hélices des sabots d'alimentation sont imposés en production et ne peuvent pas être modifiés. Sur le simulateur, ces paramètres ont été réglés de manière à permettre l'écoulement régulier des grains dans la matrice. Comme les deux systèmes d'alimentation ne sont absolument pas corrélables du fait de leur fonctionnement, la comparaison des vitesses et sens de rotation n'est pas raisonnable.

En conclusion, tous les paramètres de procédé étudiés ici sont tout à fait transposables entre le simulateur de compression STYL'One Evolution et la presse Hata.

3.1.3.2 Comparaison des caractéristiques des comprimés

Une fois la comparaison des paramètres de procédé effectuée, les comprimés eux-mêmes ont été comparés. Les résultats sont présentés dans le Tableau X (résultats individuels disponibles en Annexe 3)

Tableau X - Comparaison des caractéristiques des comprimés de l'essai n°1

		Spécifications	Lot commercial (presse Hata)	Essai n°1 (simulateur STYL'One)	Différence (%)
Caractéristiques des comprimés (moyenne sur 10 unités)	Épaisseur (mm)	6,2 - 6,6	6,3	6,4	1,6
	Largeur (mm)	7,4 - 7,8	7,6	7,6	0,0
	Longueur (mm)	14,4 - 14,8	14,6	14,6	0,0
	Dureté (N)	60 - 120	91	63	-31,3
Masse moyenne (sur 20 unités)	Masse (mg)	553 +/- 5%	552,4	550,5	-0,3
Test de friabilité (sur 12 unités)	Masse 1 (mg)	-	6630,5	6637,5	0,1
	Masse 2 (mg)	-	6619,3	6621,5	0,0
	Friabilité (%)	≤ 1,0	0,17	0,24	41,2

Tout d'abord, les caractéristiques dimensionnelles des comprimés des deux populations sont tout à fait similaires (7,6 x 14,6 x 6,3 mm pour les comprimés industriels vs. 7,6 x 14,6 x 6,4 mm pour les comprimés issus du simulateur). D'une part ces résultats sont expliqués par le fait que les outillages (matrice et poinçons) sont identiques ; d'autre part ils suggèrent que la recouvrance élastique des comprimés s'est manifestée dans la même mesure sur les deux presses. En effet, la différence entre l'épaisseur de compression présentée dans le Tableau IX et l'épaisseur des comprimés permet de calculer leur recouvrance élastique par le calcul suivant :

$$ER(\%) = \frac{tmax - tmin}{tmin} \times 100$$

Avec ER = recouvrance élastique
t_{max} = épaisseur maximale (en sortie de presse)
t_{min} = épaisseur minimale (pendant la compression)

Ainsi, pour les comprimés commerciaux (C) et d'essai (SO), les recouvrances sont de $ER_C = \frac{6,3-2,84}{2,84} \times 100 = 122\%$ et $ER_{SO} = \frac{6,4-2,82}{2,82} \times 100 = 127\ \%$ respectivement. La recouvrance élastique est due d'une part au matériau, qui est le même dans les deux lots, mais aussi à l'emprisonnement d'air (26). La similitude des deux valeurs permet d'affirmer que l'emprisonnement d'air pendant la compression a été le même sur les deux machines, c'est à dire que l'accélération du poinçon supérieur dans la matrice était identique, mais aussi que la position de la compression au sein de la matrice était similaire. Aussi, ceci prouve que l'alimentation n'a pas introduit plus d'air sur une machine que sur l'autre.

Ensuite, la masse moyenne des comprimés des lots est très proche (552,4 mg sur la presse Hata vs. 550,5 mg sur la presse STYL'One). Puisqu'il s'agit du point de départ du réglage de la machine, aucune corrélation n'est à en tirer.

Enfin, la différence majeure qu'il existe entre les deux lots est la dureté que présentent les comprimés. Celle-ci est mesurée par un test de résistance à la rupture et les comprimés produits sur la presse STYL'One sont moins résistants de 31% que ceux produits sur la presse Hata. Ceci est d'autant plus étonnant que la force appliquée sur le lit de poudre est la même (16,87 kN sur la presse Hata vs. 16,49 kN sur la presse STYL'One). Les pressions intermédiaires sont elles aussi toutes similaires.

En d'autres termes, le même grain, en quantités identiques (masses de chacune des couches), a été comprimé dans le même type d'outillage (matrices et poinçons), sur les

mêmes distances (épaisseurs de tassage/pré-compression/compression), avec les mêmes forces (forces de tassage/pré-compression/compression), et ne présente pas la même dureté une fois comprimé. Il y a donc mise en évidence d'un paramètre non maitrisé impactant la dureté. Suite à ce constat, aucun test de dissolution n'a été réalisé et des investigations ont été menées pour expliquer la différence de dureté.

3.2. Investigations

3.2.1. Introduction

Pour comprendre la raison de cette différence de dureté, il est important d'envisager toutes les causes possibles.

Pour un même produit, les causes de variabilité de la dureté sont, pour la phase de compression, généralement la vitesse de la presse, la forme de l'outillage, la présence ou non d'une pré-compression, la profondeur de pénétration des poinçons, l'humidité résiduelle des grains, les quantités de lubrifiant et liant etc. (40). Dans cette étude, les grains utilisés sont issus du même lot. Tous les facteurs de variabilité liés aux attributs des produits comprimés sont donc à écarter comme potentielles explications. Comme les outillages, pressions, écartements, profondeurs de pénétration etc. ont été réglés à l'identique sur les deux machines, ils ne peuvent pas être à l'origine de la différence. L'emprisonnement d'air, s'il était différent sur les deux machines, pourrait influer sur la dureté, mais l'absence de ce phénomène a été vérifiée par la mesure de la recouvrance élastique.

En déterminant toutes les autres causes possibles de variabilité, le diagramme d'Ishikawa figure 28 a permis l'établissement d'une hypothèse.

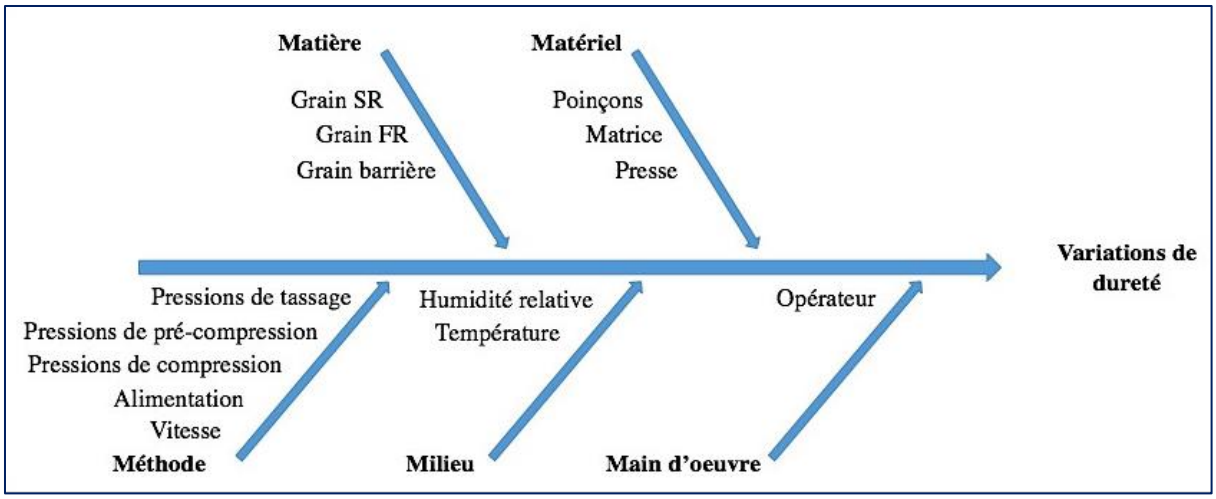


Figure 28 - Diagramme d'Ishikawa : Recherche des causes possibles de la différence de dureté entre les deux lots

Parmi toutes les causes envisagées et présentées sur le diagramme, le seul paramètre variant entre les deux machines se situe au niveau du système d'alimentation. Comme expliqué dans le paragraphe 3.1.3.1. p.52, les deux systèmes sont fondamentalement différents. Pour que le remplissage soit stable, les vitesses d'hélice sont fixées à 60-70 % sur la presse Hata et 30 % sur le simulateur STYL'One (cf. Tableau IX). Toutefois, la valeur en pourcentage sur les deux machines est arbitraire et n'a pas de signification chiffrée. De plus, le déroulement du remplissage lui-même est différent puisque les matrices sur la presse Hata sont en mouvement giratoire permanent alors que sur le simulateur, la matrice est immobile et l'hélice du sabot d'alimentation ne fonctionne qu'une fois le sabot placé au dessus de la matrice.

Une hypothèse justifiant une chute de dureté pourrait être un phénomène de surmélange, menant à une surlubrification dans le sabot d'alimentation du simulateur. En présence de stéarate de magnesium, et ce dès de faibles quantités, les mélanges, qu'ils soient un mélange direct de poudres ou des poudres granulées, sont très sensibles à ce phénomène : en augmentant la vitesse et/ou le temps de mélange, les particules de stéarate de magnésium s'insèrent entre les particules du mélange, ce qui crée un film de

lubrifiant entre elles, les empêchant de développer des interactions interparticulaires. Ainsi, la dureté du compact en résultant s'en voit considérablement diminuée (27). Cette diminution de dureté est plus ou moins observable selon les mécanismes de cohésion des matériaux. En effet, un mélange dont le comportement sous pression est plastique est très sensible à cet effet, en raison de la création d'un film comme expliqué ci-dessus. Par contre, dans le cas d'un mélange fragmentaire, la dureté des comprimés est beaucoup plus stable aux effets de la proportion de lubrifiant et du temps de mélange. En fait, la fragmentation des particules au moment de l'application de la pression crée de nouvelles surfaces particulaires, libres de stéarate de magnésium. Ainsi, les nouvelles surfaces peuvent développer des liaisons interparticulaires, indépendamment du film de stéarate de magnésium formé par le sur-mélange le cas échéant (28). La dureté des comprimés formés est donc beaucoup moins impactée. Dans le cas étudié, la formulation contient une forte proportion d'hypromellose (103 mg pour une couche de 125 mg, soit 82 % en couche 2 par exemple). Il s'agit d'une hydroxypropyl methylcellulose, utilisée ici comme matrice gonflante contrôlant la libération, et sa déformation est plastique (29).

3.2.2. Matériel et méthode

Pour tester cette hypothèse, une expérience d'investigation a été mise en place. Celle-ci a consisté en l'étude de l'évolution de la dureté des comprimés durant la production à plusieurs vitesses de rotation de l'alimentation forcée. Ainsi, l'objectif était de vérifier ou infirmer, qu'après la production de plusieurs comprimés, et donc après le potentiel sur-mélange, la dureté des comprimés produits chutait. Ainsi, la sur-lubrification à l'intérieur du sabot de distribution serait mise en évidence.

Pour des raisons économiques, l'expérience a été réalisée sur le grain de la couche barrière seulement, et les résultats ont été transposés au comprimé tricouche. Pour ce faire, des comprimés monocouches ont été produits sur le simulateur à partir de grains barrière issus du lot commercial, et l'évolution de la dureté a été suivie durant la production de 500 comprimés. Le Tableau XI présente les paramètres de l'étude.

Tableau XI - Paramètres de l'étude de l'évolution de dureté

Paramètres fixes	
Grain utilisé	Couche barrière commerciale
Hauteur de dosage	7 mm
Surdosage	2 mm
Consigne de compression	En force (Pré-compression : 6,2 kN ; Compression : 16,9 kN)
Cycle utilisé	Pré-compression + compression
Vitesse machine	25 %
Nombre de comprimés produits	500
Comprimés testés en dureté	1-10 ; 11-20 ; 31-40 ; 71-80 ; 101-110 ; 151-160 ; 201-210 ; 301-310 ; 391-400 ; 491-500

Paramètres variables	
Vitesse d'alimentation (pourcentage de vitesse maximale)	5 10 20 30 60

3.2.3. Résultats et discussion

3.2.3.1 Étude de l'évolution de la dureté au cours de la production

Les résultats de l'étude sont présentés sur la figure 29. Chaque point est la moyenne de 10 comprimés. Les valeurs individuelles, moyennes et écart-types sont présentés en Annexe 4.

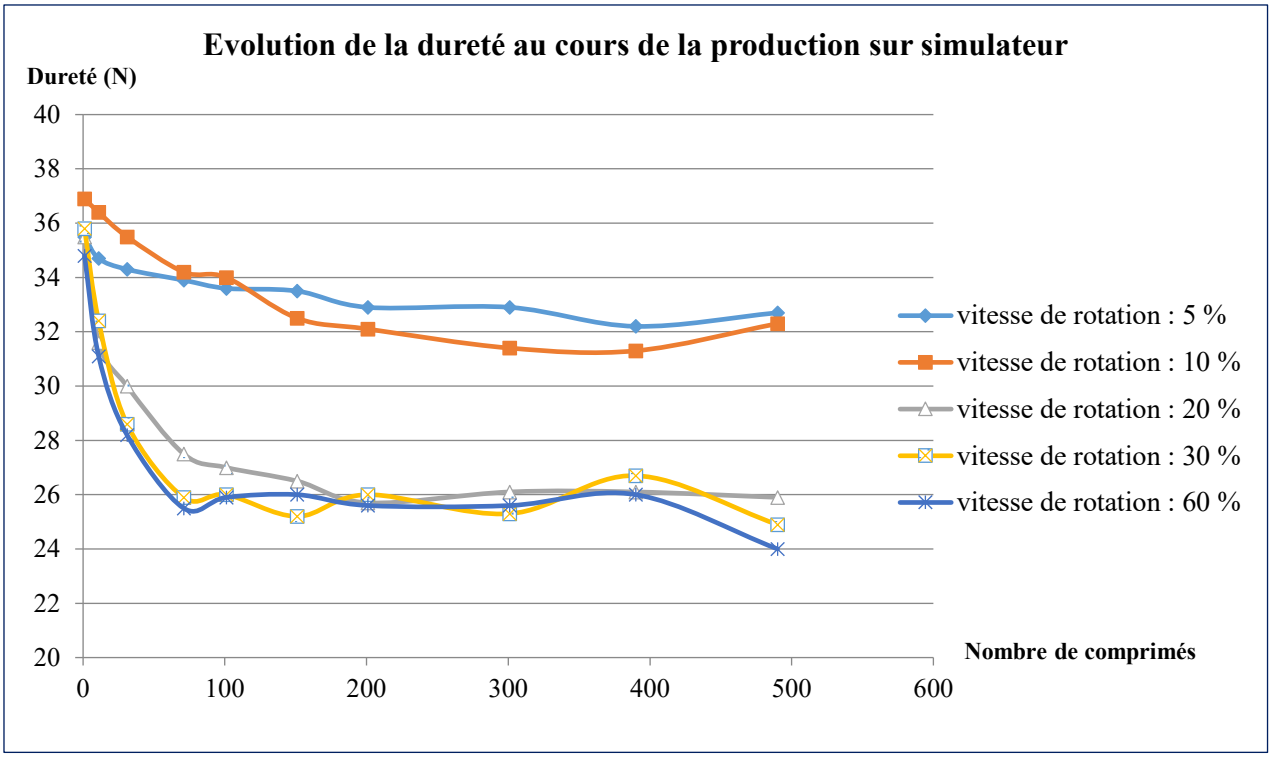


Figure 29 - Évolution de la dureté sur simulateur STYL'One Evolution

Le graphique présente l'évolution de la dureté au fil de la production durant le procédé de compression. L'expérience a été réalisée à cinq vitesses de rotation de l'hélice d'alimentation forcée du sabot.

Premièrement, les comprimés initiaux de chaque expérience présentent des duretés très proches (entre 35 N à 60 % de vitesse et 37 N à 10 %). Il est bien mis en évidence que les sous-lots de travail ont les mêmes comportements à la compression (relation force/dureté initiale identique) et que les effets notifiés par la suite ne sont dus qu'à la différence de vitesse de rotation de l'hélice de l'alimentation forcée.

Globalement, pour toutes les vitesses, la dureté diminue jusqu'au 200ème comprimé et atteint un plateau. Cependant, la chute de dureté est assez faible pour les vitesses de 5 et 10 % (de 36 N à 33 à 5 %, et de 37 N à 32 à 10 %). Pour les vitesses élevées, la dureté chute rapidement. En effet, après 100 comprimés réalisés, les valeurs de dureté sont

respectivement de 27, 26 et 26 N pour les vitesses de 20, 30 et 60 %. En d'autres termes, après production de 100 comprimés, soit 100 cycles de rotation de l'hélice, la dureté des compacts a chuté d'environ 10 N, ce qui représente une perte d'environ 30 % de la valeur initiale.

Les grains utilisés sont lubrifiés par 1,7 % de stéarate de magnésium (2,10 mg pour 125 mg de mélange, cf. 3.1.2 p.48), ce qui constitue une concentration massique assez élevée puisque certains mélanges pharmaceutiques peuvent être lubrifiés dès 0,25 % de stéarate de magnésium (30). Cette quantité a probablement été ajoutée pour réduire la friction existant entre le compact et l'outillage. Plus précisément, après la phase de compression entre les deux poinçons, le poinçon inférieur remonte au maximum pour extraire le compact de la matrice dans laquelle il a été formé. La friction entre la matrice et le comprimé peut parfois être importante, ce qui peut occasionner des comprimés dont les faces latérales sont craquelées et s'émiettent (31). Le défaut de procédé associé est nommé grippage. Les principales raisons causant du grippage sont une humidité résiduelle des grains trop importante ou un manque de lubrifiant (32). L'humidité résiduelle du grain était inférieure à 3,0 % ce qui est dans la plage d'acceptation (cf. Annexe 8). Lors du développement de la formulation, il est probable que la proportion de lubrifiant ait été ajustée pour limiter le grippage.

De plus, une mauvaise optimisation entre la quantité de stéarate de magnésium et le temps de mélange (ici évalué par le temps passé par les grains dans le sabot d'alimentation) peut faire choir la friabilité des comprimés (33). Ceci pourrait donc aussi expliquer la différence de friabilité retrouvée entre les deux lots (0,17 % pour le lot commercial et 0,24 % pour le lot du simulateur, deux valeurs toutefois arrondies à 0,2

%). Notons cependant qu'au vu de la précision du test, une telle différence n'est pas significative en l'état.

Enfin, la durée du mélange peut aussi impacter les temps de délitement du comprimé et de dissolution du principe actif. En effet, l'augmentation du temps de mélange augmente la distribution du stéarate de magnésium qui couvre une part importante de la surface des particules. Très hydrophobe, cet enrobage de stéarate de magnésium diminue grandement la mouillabilité des particules et donc la pénétration de l'eau dans le comprimé (34)(27). Cette hypothèse aurait pu être vérifiée si un test de dissolution avait été réalisé et les deux lots comparés.

3.2.3.2 Étude de l'évolution des énergies du cycle de compression

Les résultats de l'essai de suivi de la dureté en fonction de la vitesse d'alimentation forcée ont laissé suggérer la sur-lubrification. Cela signifierait que la morphologie du mélange ait subi des modifications durant l'expérience.

Afin de mettre en évidence ces changements et de les quantifier, les cycles de compression ont été analysés. Un changement de comportement d'un produit est supposé être observable par un changement de ses courbes force-déplacement. Ainsi, on s'attendrait par exemple à ce que l'énergie élastique des compacts augmente au cours de la sur-lubrification. En effet, comme expliqué en 3.2.1 p.58, en s'insérant entre les particules, le stéarate de magnésium empêche les liaisons interparticulaires et réduit la cohésion. Le lit de poudre ainsi comprimé devrait présenter alors une plus importante énergie élastique.

En comparant l'évolution de l'énergie élastique à vitesse 10% et à vitesse 60% (cf. figure 30), on note pourtant graphiquement qu'elle est du même ordre de grandeur avec et sans

sur-lubrification. Elle évolue de 1,218 J à 1,267 J en 500 comprimés pour la vitesse 10 % et de 1,309 à 1,284 J pour la vitesse 60 %.

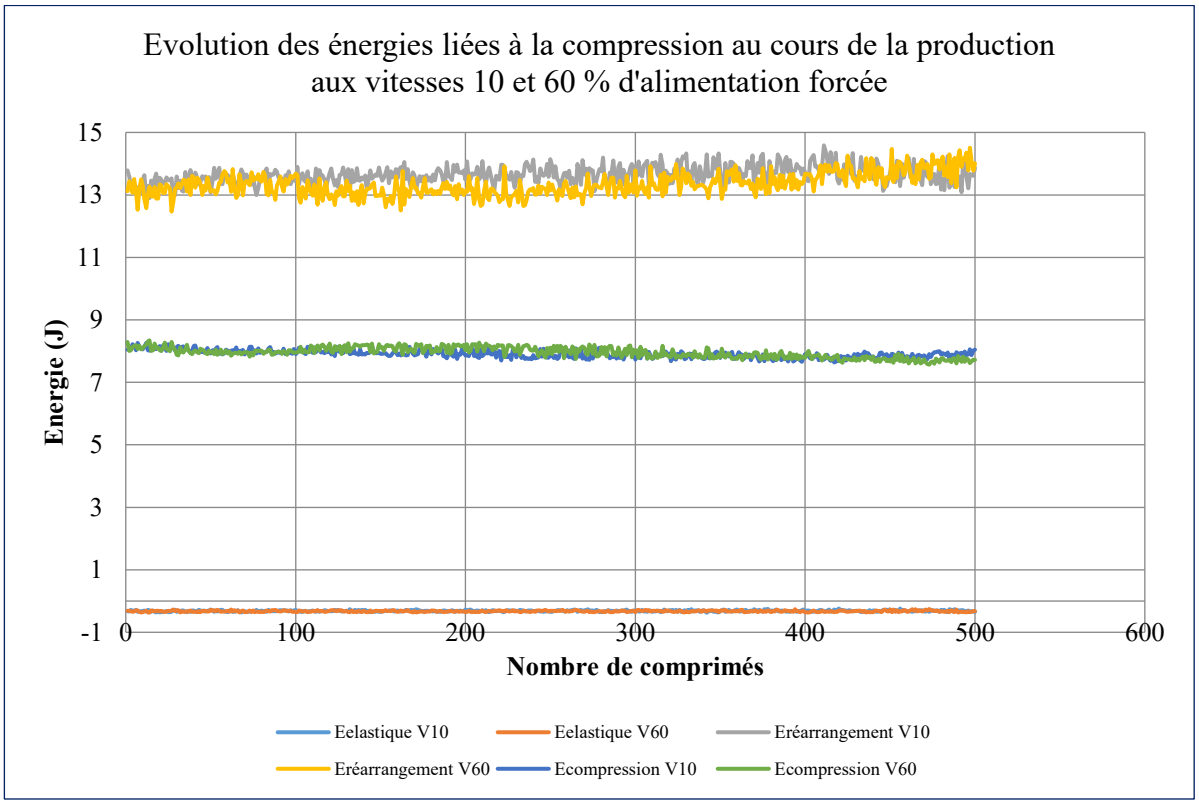


Figure 30 - Évolution des énergies au cours de la production

En réalisant cette comparaison pour toutes les énergies accessibles via le cycle de compression (énergie élastique, de compression, de réarrangement), aucune différence n'a été mise en évidence non plus. Cette comparaison ne permet donc pas d'étayer la sur-lubrification par la modification des comportements des poudres.

3.2.3.3. Étude de l'évolution de la recouvrance élastique des comprimés

Toujours dans le but de mettre en évidence par un autre moyen la sur-lubrification, une expérience de suivi de l'évolution de la recouvrance élastique a été mise en place. En effet, si l'énergie élastique ne varie pas pendant l'expérience, la recouvrance élastique, elle, devrait manifester une augmentation au cours de la production de poudres sur-mélangées. Pour réaliser cette étude, une nouvelle production a été réalisée à 10 et 60 %

de vitesse d'alimentation forcée et les épaisseurs des comprimés ont été mesurées 24 heures après. Les résultats de cette étude sont présentés figure 31 (résultats numériques en annexe 7.).

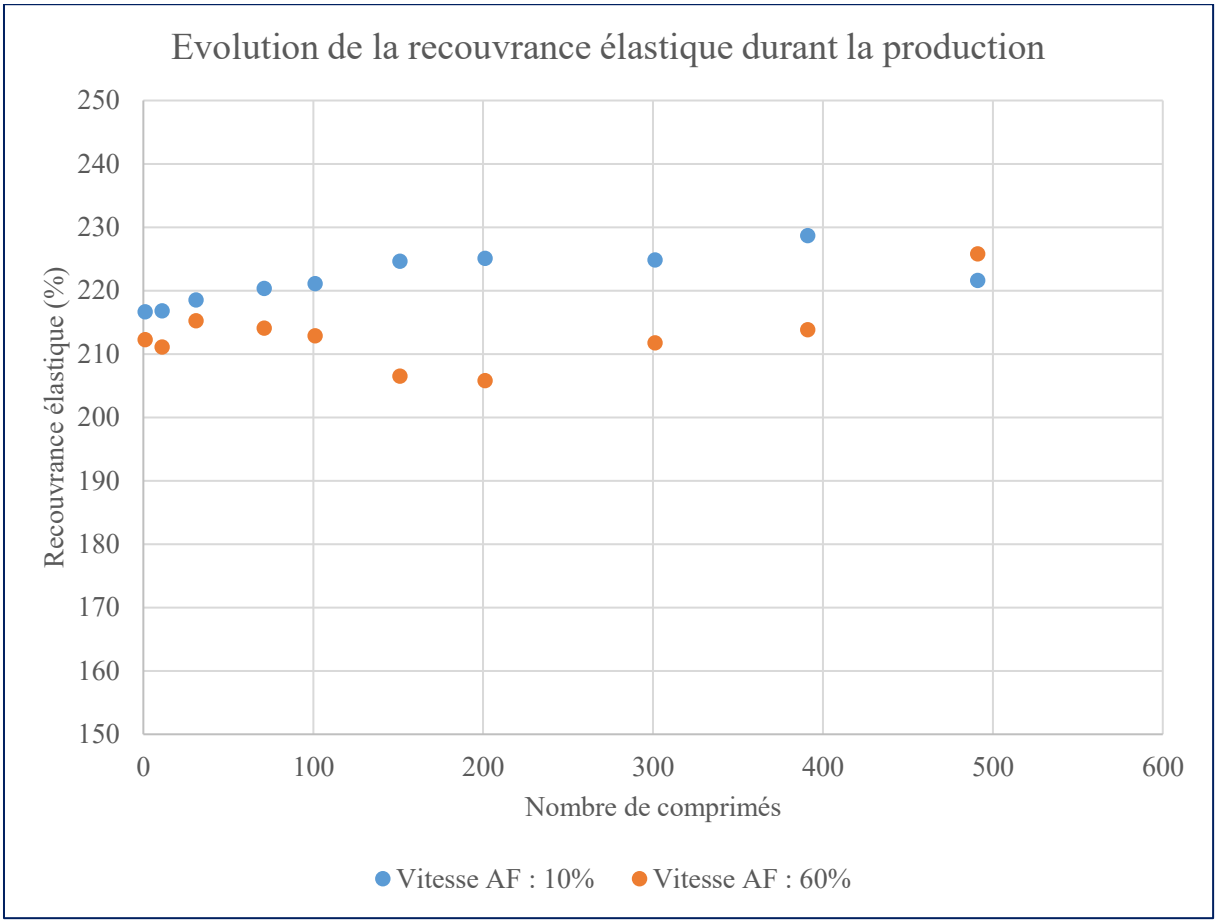


Figure 31 - Évolution de la recouvrance élastique au cours de la production

La figure 31 présente l'évolution de la recouvrance élastique des comprimés au cours de la production pour les vitesses d'alimentation forcée (AF) de 10 et 60 %.

De la même façon que pour les énergies, aucune différence d'évolution entre les deux vitesses ne peut être mise en évidence sur le graphique. En effet, la recouvrance élastique des comprimés produits à 10 % est de 216,6 % en début de production et de 221,6 après 500 comprimés. Quant aux comprimés produits à 60 %, leur recouvrance passe de 212,3 % en début de production, à 225,8 % en fin de lot. Encore une fois, la sur-lubrification

évoquée par l'étude de l'évolution des duretés ne peut être vérifiée par ce moyen. Pour confirmer autrement le sur-mélange provoqué par la pale d'alimentation forcée, une autre possibilité aurait été l'observation microscopique du mélange avant et après production pour mettre en évidence visuellement le changement de répartition des particules de stéarate de magnésium (35)(36)(37)(38)(39). Il aurait alors probablement été observé, à l'état initial, une forte concentration de stéarate de magnésium superficiellement mais très peu de particules intimement adsorbées sur les particules du mélange ; à l'état final présumé sur-lubrifié, après la production de 500 comprimés, les particules de stéarate seraient vraisemblablement uniformément réparties aux surfaces des particules du mélange, empêchant ainsi la cohésion inter-particulaire.

3.2.4. Conclusion de l'investigation

L'expérience a pu mettre en évidence la décroissance de la dureté des comprimés au cours de la production sur simulateur. Cet effet a été attribué au sur-mélange provoqué par la rotation de la pale d'alimentation forcée, et menant à une sur-lubrification rapidement. Cet effet est plus ou moins marqué selon la vitesse de rotation, mais il est très important à la vitesse utilisée pour l'essai n°1 (30 %).

De manière générale, pour utiliser des vitesses de rotation importantes, dans le cas de poudres ou de grains de faible écoulement par exemple, une étude préliminaire devrait être réalisée afin de s'assurer de l'absence d'influence de la vitesse sur la dureté des comprimés.

Concernant l'étude de cas, pour établir les corrélations entre simulateur et presse industrielle, il faut donc s'affranchir de l'influence de la pale d'alimentation forcée.

Ainsi, l'expérience a été réalisée une seconde fois avec une vitesse de rotation très faible et sans influence sur la dureté.

3.3. Essai n°2 : comparaison des comprimés et paramètres de procédé

3.3.1. Matériel et méthode

Pour ce deuxième essai, la même démarche a été utilisée. Le procédé sur simulateur est resté identique, à l'exception des vitesses de rotation des pales d'alimentation forcée réglées à 5 % dans cet essai. De la même façon que pour l'essai n°1, la comparaison a été réalisée sur les paramètres de procédé et sur les caractéristiques des comprimés. Concernant les grains utilisés, les couches FR et barrière étaient largement excédentaires et un nouveau prélèvement du lot commercial a pu être réalisé (cf Tableau XII). Cependant, la couche SR étant la couche limitante en production, il n'était plus possible d'en obtenir et ce sont les restants de poudre de l'essai n°1 qui ont été utilisés : ils étaient donc théoriquement sur-lubrifiés.

L'essai a été réalisé sur environ 50 comprimés.

Tableau XII - Matières utilisées pour l'essai n°2

Couche	Origine des grains utilisés dans l'essai n°2
Grain SR	Restants de l'essai n°1 (sur-lubrifiés)
Grain barrière	Prélèvement du lot commercial
Grain FR	Prélèvement du lot commercial

Les conditions opératoires mises en œuvre dans le test de dissolution sont rassemblées dans le Tableau XIII.

Tableau XIII - Conditions opératoires du test de dissolution appliqué au produit fini de l'essai n°2

Type d'appareil	Appareil à panier (Apparatus 1)
Milieu	0,1 N HCl
Volume des bains	900 mL
Température	37,0 +/- 0,5 °C
Agitation	100 tpm
Échantillon	6 comprimés / lot
Temps de mesure	15, 60, 180, 480, 640 min

3.3.2. Résultats et discussion

3.3.2.1. Comparaison des paramètres de procédé

Les paramètres de procédé de l'essai n°2 ont été légèrement réajustés pour satisfaire les spécifications de masses et pressions. Ils sont présentés dans le Tableau XIV.

Tableau XIV - Comparaison des paramètres de procédé de l'essai n°2

		Lot commercial	**Lot sur STYL'One essai 2**	**Différence (%)**
Presse		Hata LSU-3L	STYL'One Evo	-
Poinçon		oblong 14,5 * 7,56 mm / barre de sécabilité / gravé sup et inf		-
Vitesse tourelle (tpm)		20	20 (simulé)	-
Couche 1	Hauteur de remplissage (mm)	4,00	4,01	0,3%
	Épaisseur de tassement (mm)	1,99	2,05	2,9%
	Force de tassement (kN)	0,98	0,99	0,4%
	Sabot d'alimentation (sens et vitesse)	Anti horaire 60%	Horaire 5%	-
Couche 2	Hauteur de remplissage (mm)	6,26	6,38	1,9%
	Épaisseur de tassement (mm)	3,95	4,08	3,3%
	Force de tassement (kN)	0,49	0,53	7,5%
	Sabot d'alimentation (sens et vitesse)	Anti horaire 70%	Anti horaire 5%	-
Couche 3	Hauteur de remplissage (mm)	7,81	7,79	-0,3%
	Épaisseur de pré-compression (mm)	3,70	4,03	8,2%
	Épaisseur de compression (mm)	2,84	3,35	15,3%
	Force de pré-compression (kN)	6,18	5,69	-8,6%
	Force de compression (kN)	16,87	16,94	0,4%
	Sabot d'alimentation (sens et vitesse)	Anti horaire 70%	Horaire 5%	-

Les hauteurs de remplissage de chaque couche sont, tout comme pour l'essai n°1, très proches entre le lot commercial et le lot sur simulateur (moins de 2 % d'écart). Cette valeur montre que la réduction de la vitesse de la pale n'a pas nécessité un changement de hauteur de dosage. L'écart le plus important entre les deux réglages se situe au niveau de la pré-compression. En effet, l'épaisseur de pré-compression appliquée était légèrement différente (4,03 mm sur le simulateur vs. 3,70 sur la presse Hata). Ceci ne montre pas un défaut de corrélation entre les deux machines mais un manque d'ajustement lors du réglage du simulateur. Par contre, ceci est en concordance avec les valeurs de forces de pré-compression qui, elles aussi, diffèrent (5,69 kN sur le simulateur vs. 6,18 kN sur la presse Hata) : sur la presse Hata, la consigne a défini un écartement des poinçons plus faible, donc la force associée était plus élevée. Il est possible d'imaginer que si l'écartement demandé sur le simulateur avait été plus proche de 3,70 mm, la force de pré-compression aurait été bien corrélée à la force mesurée par la presse industrielle. Aucun défaut de corrélation n'est mis en évidence par cette différence.

Cette légère différence a pu aussi impacter les valeurs associées à la phase de compression principale. En effet, la même pression a été appliquée dans les deux cas (16,87 kN sur la presse Hata vs. 16,94 kN sur le simulateur STYL'One) mais les écartements sont différents (2,84 mm sur la Hata vs. 3,35 mm sur la STYL'One, soit 15 % de différence). Ceci peut être expliqué de la manière suivante : la pré-compression ayant été plus importante sur la presse Hata que sur le simulateur, il est normal que l'écartement des poinçons en compression soit plus faible sur la presse Hata que sur le simulateur pour une même force de compression.

Pour les couches 1 et 2, les forces associées aux épaisseurs de tassage sont identiques (0,98 et 0,99 kN pour la couche 1 ; 0,49 et 0,53 kN pour la couche 2).

3.3.2.2. Comparaison des caractéristiques des comprimés

Après une comparaison des paramètres de procédé évoquant une importante corrélation, les comprimés issus de l'essai n°2 ont été comparés au lot commercial dans le but d'apprécier l'amélioration ou non par rapport à l'essai n°1. Les résultats sont présentés dans le Tableau XV.

Tableau XV - Comparaison des caractéristiques des comprimés de l'essai n°2

		Spécifications	Lot commercial	Essai n°2 (essai n°1)	Différence (valeur essai n°1)
Caractéristiques des comprimés (moyenne sur 20 individus)	Épaisseur (mm)	6,2 - 6,6	6,3	6,4 (6,4)	1,8 % (1,6)
	Largeur (mm)	7,4 - 7,8	7,6	7,6 (7,6)	-0,1 (0,0)
	Longueur (mm)	14,4 - 14,8	14,6	14,6 (14,6)	-0,3 (0,0)
	Dureté (N)	60 - 120	91	75 (63)	-17,6 (-31,3)
Masse moyenne (sur 20 comprimés)	Masse (mg)	553 +/- 5%	552,4	553,6 (550,5)	0,2 (-0,3)
Test de friabilité (sur 12 unités)	Masse 1 (mg)	-	6630,5	6646,2 (6637,5)	0,2 (0,1)
	Masse 2 (mg)	-	6619,3	6630,3 (6621,5)	0,2 (0,0)
	Friabilité (%)	≤ 1,0	0,17	0,24 (0,24)	41,2% (41,2%)

Tout d'abord, les caractéristiques dimensionnelles des comprimés sont identiques à celles de l'essai n°1 (comprimés de dimensions 6,4 x 7,6 x 14,6 mm). Ceci n'est pas un constat étonnant car le seul paramètre variant est la vitesse de rotation des pales, ce qui

n’a probablement pas d’impact sur la recouvrance élastique présentée par les comprimés.

Les masses des comprimés de l’essai n°2 sont conformes aux spécifications, ce qui est logique puisqu’il s’agit du point de départ du réglage des hauteurs de remplissage.

Concernant la dureté, celle-ci a considérablement augmenté vers la valeur commerciale (63 N pour l’essai n°1 vs. 75 N pour l’essai n°2). La vitesse de rotation de la pale a donc bien eu un impact sur la dureté des comprimés. Toutefois la dureté, même de l’essai n°2, diffère toujours de plus de 15 % de la valeur du lot commercial (75 N sur simulateur vs. 91 sur presse Hata). Les causes liées aux attributs du produit et aux réglages avaient été écartées (cf. 3.2.1 p.58). Deux hypothèses peuvent alors être formulées :

- Hypothèse 1 : les vélocités de la presse Hata, notamment la vélocité des poinçons dans la matrice, ne sont pas correctement reproduites sur la presse STYL’One, auquel cas il serait mis en évidence un défaut de simulation, inhérent à la conception de la presse STYL’One Evolution.
- Hypothèse 2 : la sur-lubrification de la couche SR lors de l’essai n°1, qui conduit de façon certaine à une perte de dureté de la couche inférieure du comprimé, réduit aussi la dureté globale du comprimé tricouche.

Afin de vérifier l’hypothèse 2, il faudrait réitérer l’expérience avec des grains primitifs, directement issus du lot de production et s’assurer que la dureté obtenue, à la vitesse de rotation des pales de l’essai n°2, soit proche de la valeur commerciale. Pour infirmer l’hypothèse 1 et pouvoir affirmer la corrélation parfaite entre les deux presses, il serait

intéressant de réaliser la même expérience sur un autre produit commercial et de ne pas observer cette différence de dureté. Cette expérience n'a pas pu être réalisée.

Concernant la friabilité, l'hypothèse qui consistait à évoquer que le sur-mélange subi par les grains de l'essai n°1 pouvait expliquer la faible différence de friabilité entre le lot commercial et le lot sur simulateur n'est pas vérifiée. En effet, les friabilités des comprimés des essais n° 1 et 2 sont strictement identiques (0,24 % chacune). Elles sont donc légèrement supérieures à la friabilité commerciale (0,17 %). Enfin, concernant la masse des comprimés, le faible écart-type (2,9 mg, cf. Annexe 5) illustre que la réduction de la vitesse de rotation de la pale d'alimentation forcée n'a pas entravé l'écoulement des grains dans la matrice. En effet, si l'écoulement n'avait pas été suffisant, la matrice aurait été irrégulièrement remplie et les comprimés présenteraient des variabilités de masse importantes.

3.3.2.3. Comparaison des profils de libération

Comme les caractéristiques pharmacotechniques des comprimés issus des deux presses étaient similaires, la comparaison des profils de dissolution a été menée dans les conditions prévues par la Pharmacopée. Les profils sont présentés Figure 32.

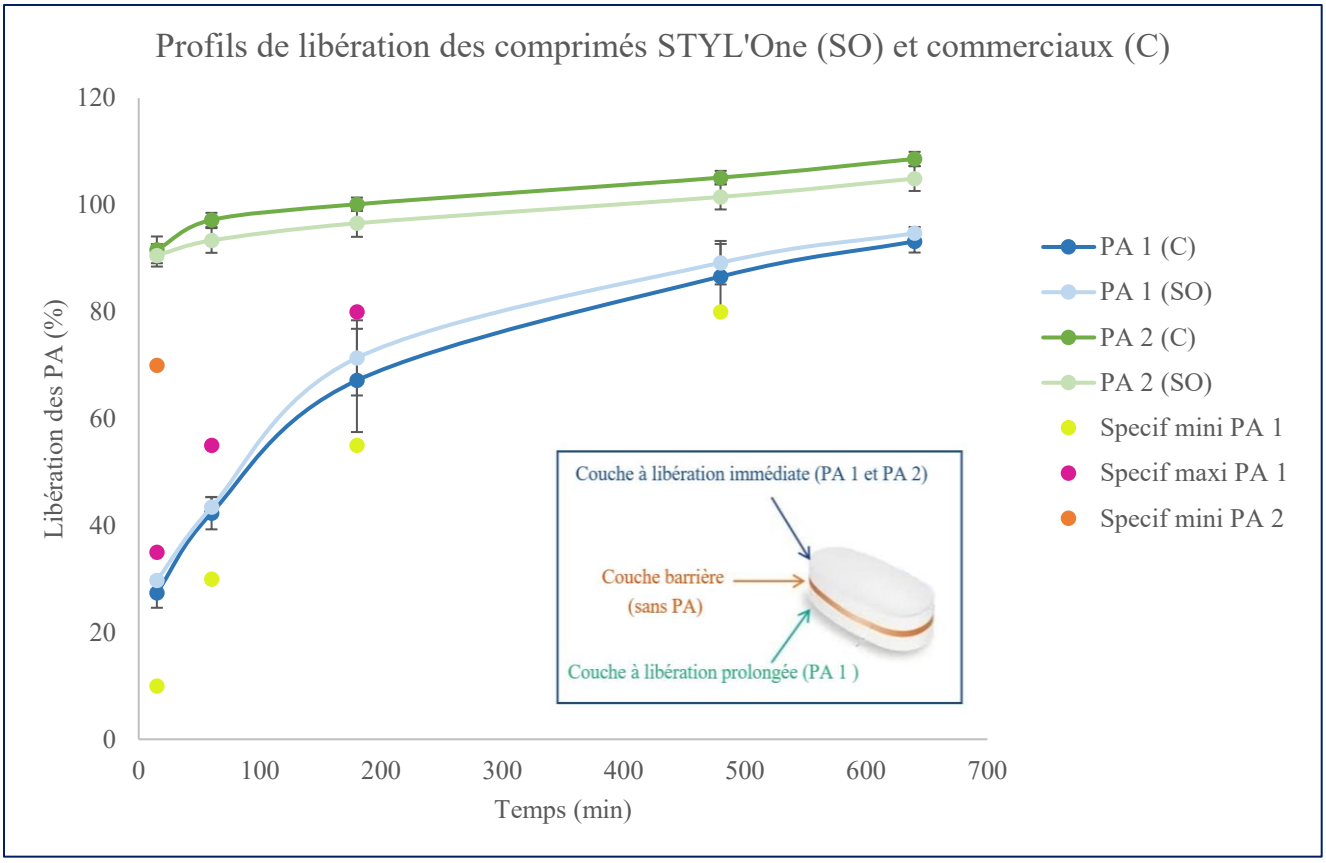


Figure 32 - Comparaison des profils de libération du lot commercial (C) et lot d'essai n°2 (SO)

Le graphique représente le pourcentage de principe actif dissout dans le milieu en fonction du temps. Les spécifications inférieures et supérieures sont notées par des points. Le lot commercial est noté C, le lot produit sur simulateur est noté SO. Le comprimé étudié est composé de deux principes actifs (PA 1 et PA 2), l'un à libération immédiate, l'autre à libération prolongée.

Tout d'abord, les deux lots, pour chacun des principes actifs sont strictement dans les limites de tolérance. Le PA 1, représenté en bleu, est libéré de manière prolongée, c'est à dire que sa dissolution est faible à 15 minutes (27 % pour le lot commercial vs. 30 pour l'essai n°2, cf. Annexe 6), moyenne après 3 heures (67 % lot commercial vs. 71 lot STYL'One), et maximale après 10 heures (93 % sur Hata vs. 95 sur STYL'One). Les profils sont très proches. Le PA 2, en vert, est à libération immédiate et doit être libéré

à plus de 70 % après 15 minutes. C'est le cas pour les deux lots. Les profils sont très proches tout au long des 10 heures.

3.3.3. Conclusion de l'essai n°2

La répétition de l'expérience de comparaison a permis de montrer une corrélation certaine entre les deux presses puisque, en reproduisant le produit commercial sur le simulateur STYL'One, les paramètres de procédé sont globalement équivalents sur les deux presses. Les comprimés issus des deux machines présentent quasiment les mêmes caractéristiques pharmacotechniques, à l'exception de la dureté. La différence de dureté a été attribuée à la sur-lubrification provoquée par la rotation de la pale d'alimentation forcée du sabot. La réitération de l'expérience avec des grains natifs, pour les trois couches, permettrait la vérification définitive de l'hypothèse. Enfin, l'équivalence des profils de dissolution *in vitro* permet l'aboutissement de l'évaluation des corrélations puisque la libération modifiée constitue le but final de la mise en œuvre des comprimés tricouches Geomatrix™.

En conclusion, l'ensemble de ces essais permet d'envisager le simulateur comme outil de développement procurant les indices clefs nécessaires à la transposition d'échelle. En effet, les essais n°1 et 2 ont consisté à produire sur le simulateur des comprimés habituellement fabriqués sur presse industrielle Hata (*scale down*). Dans le cadre d'une transposition d'échelle, c'est-à-dire passage d'échelle pilote à échelle industrielle (*scale up*), le simulateur STYL'One serait utilisé pour développer un produit dans les phases de screening, de développement ou d'optimisation. L'intérêt du simulateur est alors de prédire de manière précise les comportements qu'auront les poudres/grains sur presses industrielles, c'est à dire les caractéristiques recherchées telles qu'un profil de libération

complexe, ou les potentiels risques industriels à maitriser tels que des tendances au collage, à la désolidarisation de couches etc. Montrer que les caractéristiques des comprimés développés sur simulateur ainsi que les paramètres définis lors du développement sont représentatifs de ceux de l'échelle industrielle revient à assurer la prédictibilité des prototypes de développement. Dans le domaine industriel, cette prédictibilité sécurise les développements, en particulier l'étape hasardeuse de la transposition d'échelle.

THÈSE SOUTENUE PAR : Lucile KOWALSKI

TITRE :

ETUDE DES CORRELATIONS ENTRE UN SIMULATEUR DE COMPRESSION ET UNE PRESSE A COMPRIMER INDUSTRIELLE

CONCLUSION :

Dans le monde du développement pharmaceutique, la transposition d'échelle constitue une étape critique. La réduction des coûts engendrés par cette étape est un enjeu industriel majeur. Les simulateurs de compression ont émergé dans le but de renforcer la prédictibilité des essais réalisés dans les phases précoces de développement, à l'échelle laboratoire. Posséder un outil capable de prédire les comportements qu'auront les produits en développement une fois à l'échelle industrielle serait un avantage compétitif majeur pour une industrie.

Le travail réalisé porte sur l'évaluation des corrélations entre le simulateur STYL'One Evolution et la presse industrielle Hata 55LSU-3L. Pour réaliser cette comparaison, un comprimé tricouche a été successivement fabriqué sur le simulateur et sur la presse industrielle. L'étude des corrélations a porté sur la comparaison d'une part des comprimés issus des deux machines, d'autre part des paramètres de procédé qu'il a été nécessaire d'utiliser pour obtenir des produits finaux conformes aux spécifications du produit.

L'ensemble du travail, bibliographique et pratique, a permis de conclure à une corrélation certaine entre les deux machines pour la production de ce comprimé tricouche. Cependant, les investigations menées ont montré que certains paramètres de réglage du simulateur étaient considérablement critiques quant à leur influence sur le comprimé produit. La

vitesse de rotation des pales des sabots d'alimentation a par exemple un impact direct sur la dureté du comprimé car elle peut induire, si elle est trop importante, un sur-mélange du grain, conduisant à une sur-lubrification.

L'évaluation des corrélations entre presses industrielles et simulateur constitue un investissement rentable puisqu'une fois les corrélations établies, les applications sont multiples. Les approches de Quality-by-Design (QbD) pourraient alors par exemple être menées sur le simulateur plutôt que sur l'équipement industriel. Ces études de QbD servent à définir, pour un produit fini, les plages de valeurs des paramètres de procédé et des attributs des matières premières, dans lesquelles la qualité du produit fini est maintenue (*design space*). Si ces études sont réalisées sur le simulateur, l'économie de temps et de matière est considérable.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER
Grenoble, le : 4/06/19

LE DOYEN

Pour le Président
et par délégation
Le Doyen de Pharmacie
Pr. Michel SEVE

Michel SEVE

LE DIRECTEUR DE THESE et TUTEUR UNIVERSITAIRE

Annabelle GEZE

Bibliographie

1. Wehrlé P. Pharmacie galénique: formulation et technologie pharmaceutique. Maloine. Paris; 2002.
2. Augsburger LL, Hoag SW. Pharmaceutical dosage forms : tablets. Informa healthcare; 2008.
3. Cartensen JT. Pharmaceutical principles of solid dosage forms. Lancaster: Technomic Publishing Company; 1993.
4. Shangraw RF. Pharmaceutical Dosage Forms : Tablets. Vol. 1. Lieberman, Herbet A ; Lachman, Leon; Schwartz, Joseph B; 1989. 195-245 p.
5. Parikh DM. Handbook of Pharmaceutical Granulation Technology. Vol. 198. Informa Healthcare; 2016.
6. Parikh DM, éditeur. Handbook of pharmaceutical granulation technology. New York: Dekker; 1997. 512 p. (Drugs and the pharmaceutical sciences).
7. Stahl H. Comparaison des différentes technologies de granulation. GEA; 2014.
8. Gerteis. The Gerteis®-Concept [Internet]. Disponible à: https://www.gerteis.com/en/technology/gerteis-concept/
9. Porter SC, Bruno CH. Pharmaceutical Dosage Forms : Tablets. Vol. 3. Lieberman, Hebert A; Lachman, Leon; Schwartz, Joseph B; 1990. 77 p.
10. Conte U, Maggi L, Giunchedi P, La Manna A. New oral system for timing-release of drugs. Boll Chim Farm. mai 1992;131(5):199-204.
11. Conte U, Maggi L. Modulation of the dissolution profiles from Geomatrix multi-layer matrix tablets containing drugs of different solubility. Biomaterials. mai 1996;17(9):889-96.
12. Fischbach M. Forecasting the in vivo performance of modified release (MR) dosage forms using biorelevant dissolution tests. 1. Aufl. Göttingen: Cuvillier; 2006. 296 p.
13. Lieberman HA, Lachman L, Schwartz J. Pharmaceutical dosage forms : tablets. Marcel Dekker; 1989.
14. Dévay A. The theory and Practice of Pharmaceutical Technology [Internet]. 2013. Disponible à: https://www.tankonyvtar.hu/hu/tartalom/tamop412A/2011-0016_01_the_theory_and_practise_of_pharmaceutical_technology/ch04.html
15. Shanthini R. Multi station rotary presses [Internet]. 2012. Disponible à: https://slideplayer.com/slide/5916170/
16. Hunter BM, Fisher DG, Pratt RM, Rowe RC. A high speed compression simulator. J Pharm Pharmacol. déc 1976;28 Suppl:65P.

17. Šantl M, Ilić I, Vrečer F, Baumgartner S. A compressibility and compactibility study of real tableting mixtures: the effect of granule particle size. Acta Pharm. 1 sept 2012;62(3):325-40.
18. Rippie EG, Danielson DW. Viscoelastic stress/strain behavior of pharmaceutical tablets: analysis during unloading and postcompression periods. J Pharm Sci. mai 1981;70(5):476-82.
19. Yang L, Venkatesh G, Fassihi R. Compaction simulator study of a novel triple-layer tablet matrix for industrial tableting. Int J Pharm. juin 1997;152(1):45-52.
20. Patel S, Kaushal AM, Bansal AK. Compression physics in the formulation development of tablets. Crit Rev Ther Drug Carrier Syst. 2006;23(1):1-65.
21. Akande OF, Ford JL, Rowe PH, Rubinstein MH. The effects of lag-time and dwell-time on the compaction properties of 1:1 paracetamol/microcrystalline cellulose tablets prepared by pre-compression and main compression. J Pharm Pharmacol. janv 1998;50(1):19-28.
22. Anbalagan P, Sarkar S, Liew CV, Heng PWS. Influence of the Punch Head Design on the Physical Quality of Tablets Produced in a Rotary Press. J Pharm Sci. 2017;106(1):356-65.
23. Peeters E, Silva AFT, Fonteyne M, De Beer T, Vervaet C, Remon JP. Influence of extended dwell time during pre- and main compression on the properties of ibuprofen tablets. Eur J Pharm Biopharm. juill 2018;128:300-15.
24. Kirsch D. Fixing Tableting Problems. Pharmaceutical Technology. 2015;39(5).
25. Malamataris S, Karidas T, Goidas P. Effect of particle size and sorbed moisture on the compression behaviour of some hydroxypropyl methylcellulose (HPMC) polymers. Int J Pharm. 30 mars 1994;103(3):205-15.
26. Lecompte T. Etude expérimentale et numérique de la compression de poudre organique en presse à rouleaux, alimentée par une vis sans fin. [Grenoble]: INPG; 2005.
27. Kikuta J-I, Kitamori N. Effect of Mixing Time on the Lubricating Properties of Magnesium Stearate and the Final Characteristics of the Compressed Tablets. Drug Dev Ind Pharm. janv 1994;20(3):343-55.
28. Wang J, Wen H, Desai D. Lubrication in tablet formulations. Eur J Pharm Biopharm Off J Arbeitsgemeinschaft Pharm Verfahrenstechnik EV. mai 2010;75(1):1-15.
29. Picker KM. Time dependence of elastic recovery for characterization of tableting materials. Pharm Dev Technol. 2001;6(1):61-70.
30. Allen LJ, Luner P. Magnesium stearate. Dans: Handbook of Pharmaceutical Excipients. 6e éd. PhP;

31. Kasture P, Parakh S, Hasan S, Gokhale S. Pharmaceutics I. Nirali Prakashan; 2008.
32. Rana AS, Hari Kumar SL. Manufacturing defects of tablets- A review. J Drug Deliv Ther. 15 nov 2013;3(6):200-6.
33. Rowe R, Sheskey P, Quinn M. Handbook of Pharmaceutical Excipient. 6e éd. PhP; 2009.
34. Abe H, Otsuka M. Effects of lubricant-mixing time on prolongation of dissolution time and its prediction by measuring near infrared spectra from tablets. Drug Dev Ind Pharm. avr 2012;38(4):412-9.
35. Shah AC, Mlodozeniec AR. Mechanism of surface lubrication: influence of duration of lubricant-excipient mixing on processing characteristics of powders and properties of compressed tablets. J Pharm Sci. oct 1977;66(10):1377-8.
36. Jojart I. The importance of magnesium stearate in the preformulation studies of medicated chewing gums. 2014.
37. De Boer AH, Bolhuis GK, Lerk CF. Bonding characteristics by scanning electron microscopy of powders mixed with magnesium stearate. Powder Technol. mai 1978;20(1):75-82.
38. Roblot-Treupel L, Puisieux F. Distribution of magnesium stearate on the surface of lubricated particles. Int J Pharm. juill 1986;31(1-2):131-6.
39. Lakio S, Vajna B, Farkas I, Salokangas H, Marosi G, Yliruusi J. Challenges in detecting magnesium stearate distribution in tablets. AAPS PharmSciTech. mars 2013;14(1):435-44.
40. Nagar M, Singhai SK, Chopra VS, Bala I, Trivedi P. A study over effects of process parameters on quality attributes of a tablet by applying “quality by design”. Pharm Lett. 2010;2(2):370-92.

Table des annexes

Annexe 1 Logigramme du procédé de fabrication complet 1

Annexe 2 Courbes force-déplacement des couches SR et barrière du produit étudié 2

Annexe 3 Résultats numériques de l'essai n°1 3

Annexe 4 Résultats numériques de l'expérience d'étude de l'évolution de la dureté durant la production sur STYL'One 4

Annexe 5 Résultats numériques de l'essai n°2 5

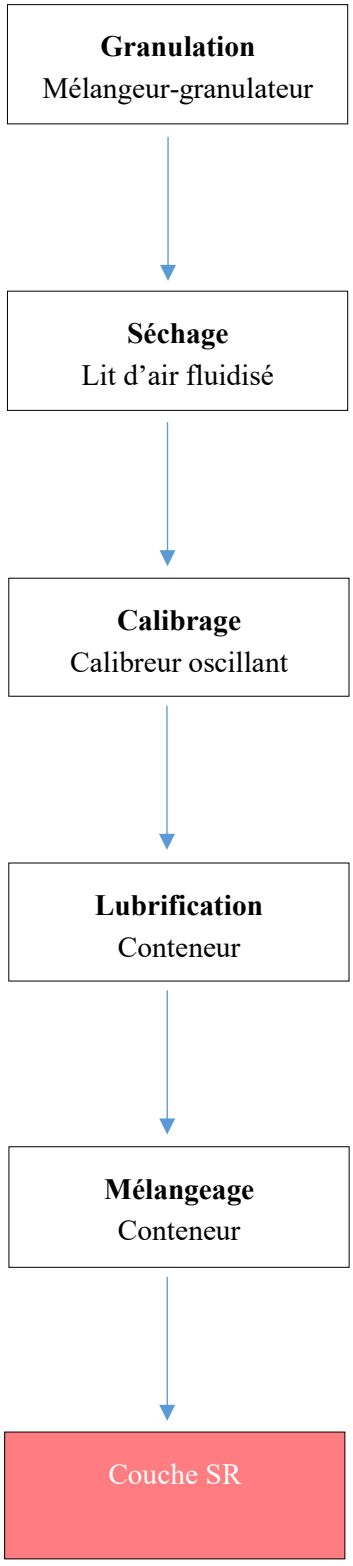
Annexe 6 Résultats de dissolution des lots commercial et d'essai n°2 6

Annexe 7 Résultats numériques de l'étude de l'évolution de la recouvrance élastique . 7

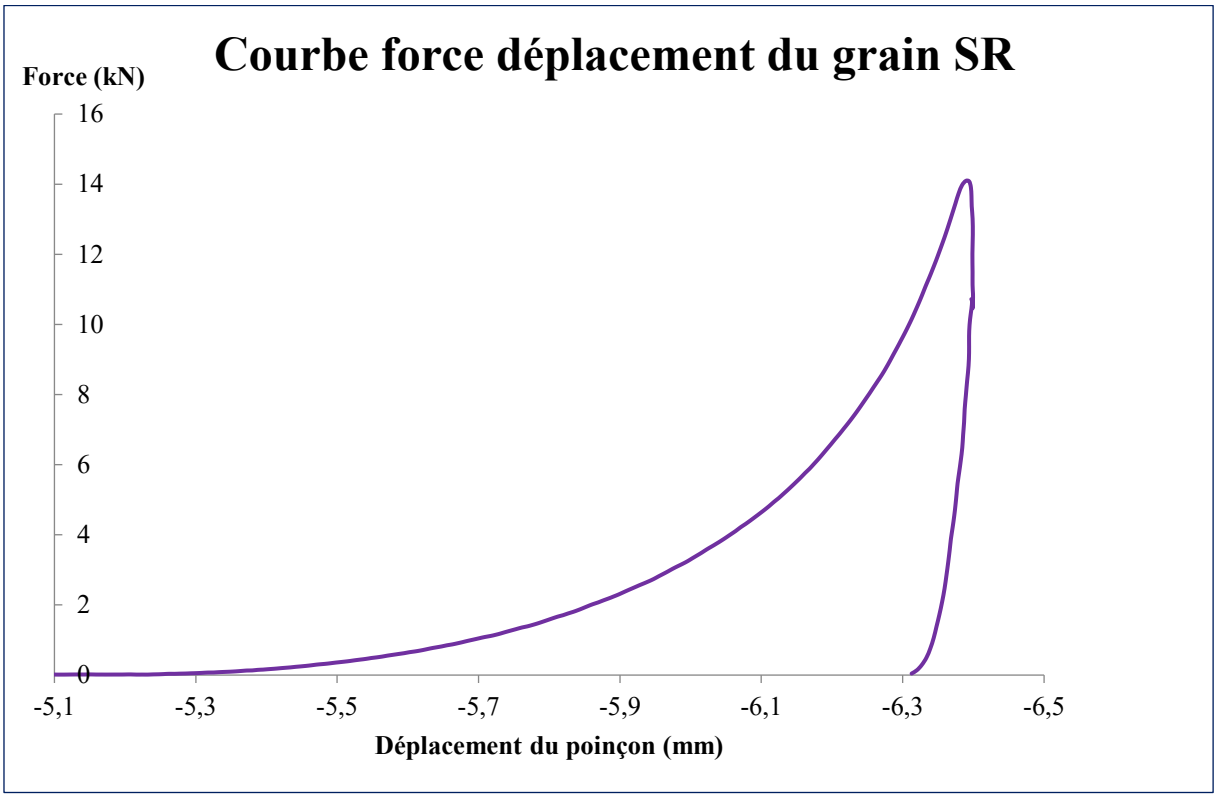
Annexe 8 Spécification de perte à la dessiccation pour la barrière 8

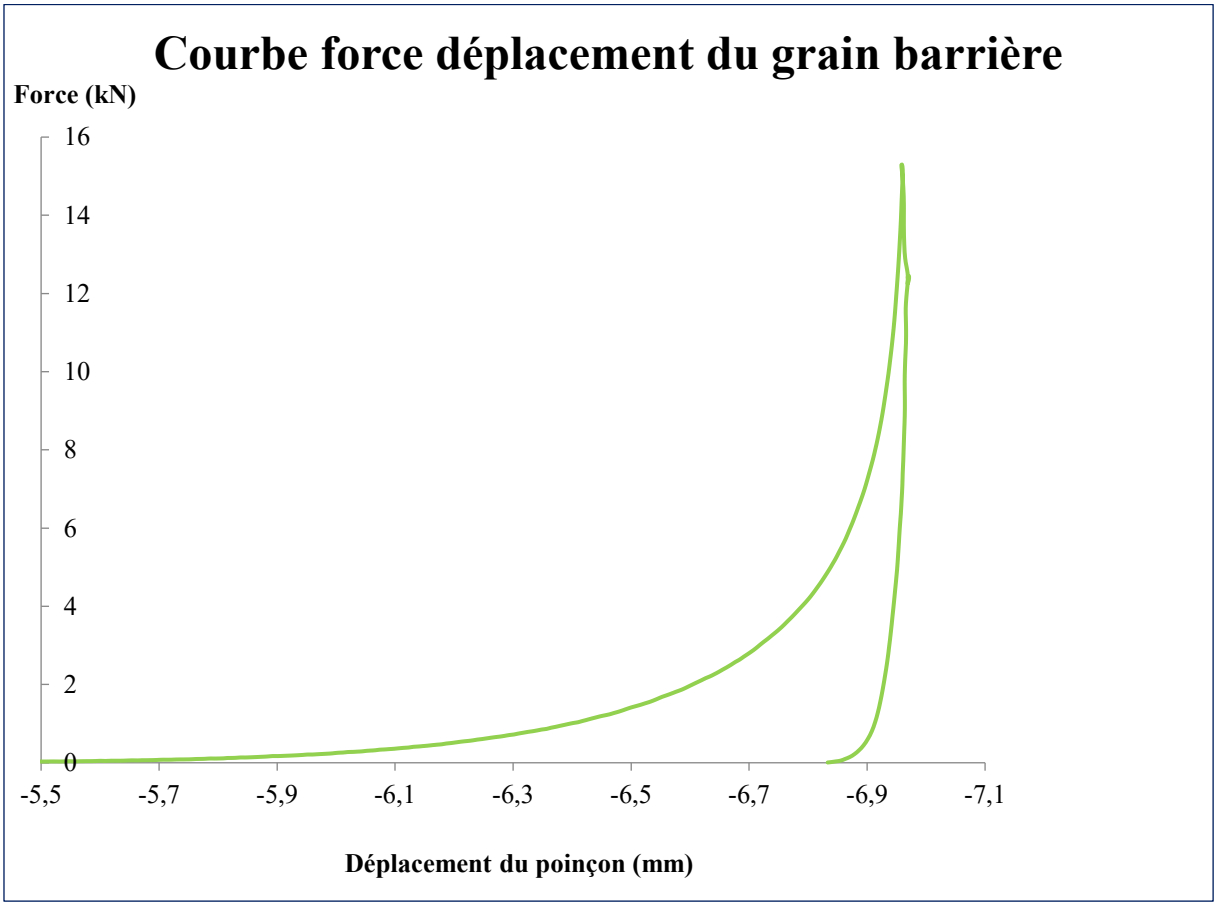
Annexe 1 Logigramme du procédé de fabrication complet

Seule la fabrication de la couche SR est détaillée mais toutes suivent le même schéma.



Annexe 2 Courbes force-déplacement des couches SR et barrière du produit étudié





Annexe 3 Résultats numériques de l'essai n°1

Comprimé	Masse (mg)	Épaisseur (mm)	Dureté (N)	Longueur (mm)	Largeur (mm)
1	552,8	6,44	66	14,56	7,6
2	553,9	6,44	61	14,54	7,58
3	548,5	6,42	64	14,55	7,58
4	551,7	6,42	60	14,53	7,59
5	554,6	6,44	66	14,52	7,59
6	549,3	6,4	61	14,56	7,59
7	546,6	6,39	57	14,56	7,59
8	550	6,41	63	14,52	7,58
9	553,4	6,43	62	14,57	7,58
10	553,7	6,43	65	14,54	7,58
Moyenne	**551,45**	**6,42**	**63**	**14,55**	**7,59**
Ecart type	**2,70**	**0,02**	**3**	**0,02**	**0,01**

Annexe 4 Résultats numériques de l'expérience d'étude de l'évolution de la dureté durant la production sur STYL'One

		Nombre comprimés									
vitesse AF (%)		1-10	11-20	31-40	71-80	101-110	151-160	201-210	301-310	390-400	491-500
5	Dureté (N)	36	34	34	35	35	32	34	32	34	34
		35	34	35	34	33	34	34	33	32	33
		34	35	34	34	34	33	33	33	33	31
		36	34	35	33	33	34	31	34	31	34
		36	34	34	33	34	35	34	33	33	33
		36	35	34	34	34	32	32	33	31	31
		36	36	34	35	35	33	34	31	30	33
		35	35	34	34	32	35	33	34	34	34
		35	36	35	33	34	34	31	33	31	33
		36	34	34	34	32	33	33	33	33	31
	moyenne	**35,5**	**34,7**	**34,3**	**33,9**	**33,6**	**33,5**	**32,9**	**32,9**	**32,2**	**32,7**
	Ecart type	**0,7**	**0,8**	**0,5**	**0,7**	**1,1**	**1,1**	**1,2**	**0,9**	**1,4**	**1,3**
10	Dureté (N)	38	37	36	35	34	32	34	31	32	33
		35	36	34	35	34	33	32	31	33	34
		36	37	37	35	35	34	32	31	31	32
		37	36	35	33	32	34	31	30	32	33
		38	37	35	36	33	32	31	30	30	30
		37	37	37	32	34	34	31	31	32	31
		37	38	34	35	34	30	32	34	31	32
		37	36	35	35	34	33	34	30	34	32
		38	36	35	34	35	31	31	32	28	32
		36	34	37	32	35	32	33	34	30	34
	moyenne	**36,9**	**36,4**	**35,5**	**34,2**	**34**	**32,5**	**32,1**	**31,4**	**31,3**	**32,3**
	Ecart type	**1,0**	**1,1**	**1,2**	**1,4**	**0,9**	**1,4**	**1,2**	**1,5**	**1,7**	**1,3**
20	Dureté (N)	37	28	28	27	27	26	27	28	26	26
		35	30	30	27	27	27	26	25	26	27
		34	34	30	29	29	28	26	26	27	23
		36	34	28	28	26	26	24	27	26	25
		35	33	30	26	26	27	26	27	27	27
		35	31	30	29	27	25	24	26	26	26
		36	30	32	28	26	27	26	25	27	27
		36	30	30	27	27	26	26	24	27	26
		37	32	30	27	29	27	26	27	24	26
		34	34	32	27	26	26	26	26	25	26
	moyenne	**35,5**	**31,6**	**30**	**27,5**	**27**	**26,5**	**25,7**	**26,1**	**26,1**	**25,9**
	Ecart type	**1,1**	**2,1**	**1,3**	**1,0**	**1,2**	**0,8**	**0,9**	**1,2**	**1,0**	**1,2**
30	Dureté (N)	36	31	28	28	24	24	26	26	26	25
		38	31	28	27	28	26	27	27	27	25
		36	31	30	26	26	27	24	25	28	25
		36	32	27	26	27	24	26	24	27	25
		38	35	30	24	25	26	25	25	27	25
		35	32	29	25	27	24	27	25	27	27
		34	33	29	26	26	25	26	25	28	23
		33	34	27	25	25	28	27	24	26	24
		36	33	29	27	26	23	26	26	26	24
		36	32	29	25	26	25	26	26	25	26
	moyenne	**35,8**	**32,4**	**28,6**	**25,9**	**26**	**25,2**	**26**	**25,3**	**26,7**	**24,9**
	ECart type	**1,5**	**1,3**	**1,1**	**1,2**	**1,2**	**1,5**	**0,9**	**0,9**	**0,9**	**1,1**
60	Dureté (N)	34	30	28	26	26	26	26	21	27	24
		36	31	30	23	27	26	26	25	26	24
		31	30	28	27	25	27	26	26	26	24
		37	31	28	27	24	26	26	24	26	24
		33	31	28	24	25	24	23	27	26	24
		37	32	27	21	27	27	26	26	26	24
		33	31	28	28	27	24	26	28	25	24
		35	31	27	27	25	27	26	26	27	23
		34	32	28	25	26	26	25	26	26	24
		38	32	30	27	27	27	26	27	25	25
	moyenne	**34,8**	**31,1**	**28,2**	**25,5**	**25,9**	**26**	**25,6**	**25,6**	**26**	**24**
	ecart type	**2,2**	**0,7**	**1,0**	**2,2**	**1,1**	**1,2**	**1,0**	**2,0**	**0,7**	**0,5**

Annexe 5 Résultats numériques de l'essai n°2

Comprimé	Masse (mg)	Épaisseur (mm)	Dureté (N)	Longueur (mm)	Largeur (mm)
1	554,48	6,41	80	14,55	7,58
2	555,58	6,42	76	14,53	7,59
3	556,43	6,44	75	14,53	7,59
4	557,17	6,43	78	14,55	7,59
5	556,84	6,43	75	14,56	7,58
6	552,52	6,41	82	14,57	7,6
7	553,15	6,41	73	14,56	7,59
8	558,59	6,42	75	14,55	7,59
9	557,38	6,43	74	14,53	7,58
10	553,94	6,41	74	14,57	7,58
11	546,96	6,39	79	14,52	7,59
12	552,43	6,41	78	14,55	7,58
13	550,77	6,4	72	14,53	7,59
14	552	6,42	75	14,56	7,59
15	552,41	6,42	76	14,52	7,58
16	553,76	6,41	72	14,57	7,59
17	553,39	6,41	77	14,67	7,58
18	553,77	6,43	70	14,56	7,6
19	549,62	6,39	67	14,54	7,58
20	550,49	6,41	76	14,52	7,58
Moyenne	**553,6**	**6,4**	**75,2**	**14,6**	**7,6**
Ecart type	**2,9**	**0,0**	**3,5**	**0,0**	**0,0**

Annexe 6 Résultats de dissolution des lots commercial et d'essai n°2

PA 1

Temps (min)	PA dissout (%)												Moyenne				spec (%)
	bain 1		bain 2		bain 3		bain 4		bain 5		bain 6		C		SO		
	C	SO	C	SO	C	SO	C	SO	C	SO	C	SO	Moy.	ET	Moy.	ET	
15	28,46	30,66	21,93	30,42	28,30	29,41	28,20	29,02	29,98	29,25	27,60	29,72	**27,41**	**2,80**	**29,75**	**0,66**	10-35
60	39,46	46,36	47,02	44,12	44,85	43,47	40,93	43,75	42,09	40,98	39,61	41,94	**42,33**	**3,03**	**43,44**	**1,86**	30-55
180	57,52	78,84	77,95	73,27	78,86	74,65	61,68	76,26	69,16	61,91	57,83	63,38	**67,17**	**9,67**	**71,39**	**7,03**	55-80
480	79,94	93,85	92,62	90,34	92,82	91,65	84,40	91,04	90,27	84,15	79,60	84,21	**86,61**	**6,11**	**89,21**	**4,07**	>= 80
640	90,87	96,63	94,57	95,41	95,05	94,69	93,30	94,48	95,08	93,60	90,39	93,60	**93,21**	**2,11**	**94,74**	**1,16**	-

PA 2

Temps (min)	PA dissout (%)												Moyenne				spec (%)
	bain 1		bain 2		bain 3		bain 4		bain 5		bain 6		C		SO		
	C	SO	C	SO	C	SO	C	SO	C	SO	C	SO	Moy.	ET	Moy.	ET	
15	93,49	87,15	89,38	90,02	91,12	89,82	90,10	92,33	89,82	93,05	95,75	91,13	**91,61**	**2,50**	**90,58**	**2,10**	>= 70
60	98,83	90,71	95,56	91,85	97,32	91,58	98,11	96,29	97,76	95,59	95,66	94,17	**97,21**	**1,33**	**93,37**	**2,31**	-
180	101,35	94,30	99,44	94,44	100,67	94,25	100,62	99,62	100,85	99,04	97,93	97,88	**100,14**	**1,25**	**96,59**	**2,54**	-
480	106,50	99,04	104,53	99,63	105,13	99,61	105,56	104,41	106,11	103,44	103,01	103,02	**105,14**	**1,26**	**101,53**	**2,35**	-
640	110,07	102,28	107,70	103,52	108,59	103,07	109,68	107,98	109,20	106,94	106,52	105,89	**108,63**	**1,33**	**104,95**	**2,31**	-

		1-10			11-20			31-40			71-80			101-110			151-160			201-210			301-310			391-400			491-500		
		épaisseur	points	ER (%)	épaisseur	points	ER (%)	épaisseur	points	ER (%)	épaisseur	points	ER (%)	épaisseur	points	ER (%)	épaisseur	points	ER (%)	épaisseur	points	ER (%)	épaisseur	points	ER (%)	épaisseur	points	ER (%)	épaisseur	points	ER (%)
V10%		4,46	1,41	216,73	4,47	1,39	221,71	4,49	1,43	215,05	4,43	1,37	222,72	4,43	1,38	221,22	4,40	1,38	219,29	4,42	1,35	228,49	4,40	1,37	220,75	4,38	1,35	224,58	4,47	1,40	219,22
		4,47	1,43	212,71	4,49	1,45	210,69	4,44	1,39	219,81	4,45	1,39	220,41	4,46	1,39	220,86	4,44	1,36	226,54	4,44	1,37	223,56	4,48	1,34	233,76	4,34	1,36	219,99	4,48	1,40	219,44
		4,46	1,41	215,97	4,45	1,41	214,92	4,50	1,40	221,49	4,45	1,40	217,99	4,43	1,39	218,98	4,44	1,37	224,58	4,42	1,37	222,80	4,46	1,35	230,76	4,38	1,31	233,18	4,45	1,34	232,23
		4,49	1,43	214,73	4,52	1,42	218,50	4,49	1,42	216,67	4,45	1,39	219,60	4,45	1,39	220,22	4,39	1,34	227,30	4,45	1,38	223,38	4,42	1,37	222,43	4,40	1,33	230,05	4,46	1,39	220,28
		4,51	1,41	219,52	4,49	1,42	215,34	4,50	1,37	227,79	4,44	1,37	223,90	4,47	1,38	223,68	4,44	1,35	227,83	4,40	1,37	221,17	4,38	1,39	215,46	4,38	1,34	227,66	4,45	1,37	223,98
		4,46	1,41	215,54	4,45	1,40	217,55	4,49	1,42	216,23	4,44	1,40	216,27	4,45	1,36	227,16	4,43	1,34	231,54	4,43	1,37	222,76	4,43	1,39	218,10	4,42	1,33	231,55	4,51	1,38	225,79
		4,47	1,44	209,43	4,46	1,41	215,26	4,44	1,43	211,51	4,45	1,39	219,05	4,45	1,39	221,12	4,43	1,38	221,45	4,39	1,34	227,50	4,45	1,33	234,95	4,42	1,32	235,67	4,49	1,43	215,05
		4,48	1,40	220,16	4,50	1,40	221,02	4,45	1,38	221,96	4,45	1,40	218,08	4,43	1,41	214,76	4,44	1,38	221,46	4,43	1,36	224,61	4,43	1,40	216,47	4,37	1,32	231,98	4,43	1,37	222,79
		4,50	1,41	220,08	4,47	1,40	218,19	4,48	1,41	217,48	4,44	1,38	220,69	4,47	1,38	224,88	4,43	1,37	222,96	4,44	1,35	227,70	4,41	1,36	224,34	4,38	1,32	230,79	4,46	1,40	218,85
		4,48	1,39	221,68	4,48	1,42	214,76	4,46	1,41	217,04	4,43	1,36	224,76	4,45	1,40	218,17	4,40	1,36	223,40	4,43	1,35	228,87	4,40	1,33	231,43	4,36	1,36	221,49	4,49	1,41	218,18
	masse moy (mg)	303,18			302,59			301,40			297,99			299,11			296,68			296,69			296,75			293,99			301,14		
	moyenne	4,48	1,41	216,66	4,48	1,41	216,79	4,47	1,40	218,50	4,44	1,39	220,35	4,45	1,39	221,10	4,42	1,36	224,63	4,43	1,36	225,08	4,43	1,36	224,84	4,38	1,33	228,69	4,47	1,39	221,58
	écart type	0,02	0,02	3,81	0,02	0,02	3,28	0,02	0,02	4,49	0,01	0,01	2,74	0,02	0,01	3,52	0,02	0,02	3,68	0,02	0,01	2,79	0,03	0,03	7,35	0,02	0,02	5,16	0,02	0,02	4,85
V60%		4,51	1,48	203,96	4,51	1,48	205,14	4,52	1,40	223,26	4,53	1,45	211,99	4,64	1,43	224,76	4,57	1,48	207,95	4,58	1,50	204,74	4,53	1,49	203,63	4,54	1,47	207,81	4,46	1,35	229,73
		4,56	1,42	220,61	4,52	1,48	205,48	4,58	1,49	208,23	4,55	1,45	214,25	4,60	1,48	211,74	4,62	1,48	212,09	4,61	1,47	212,72	4,56	1,44	215,71	4,57	1,44	216,63	4,45	1,39	220,07
		4,56	1,44	215,96	4,57	1,50	204,47	4,51	1,45	211,58	4,54	1,39	225,91	4,63	1,48	212,08	4,63	1,51	206,53	4,65	1,49	211,42	4,61	1,51	205,76	4,53	1,48	206,30	4,48	1,39	221,17
		4,50	1,46	208,32	4,60	1,49	207,98	4,54	1,40	223,89	4,50	1,41	219,53	4,57	1,46	212,63	4,62	1,52	204,19	4,56	1,50	203,47	4,60	1,47	213,30	4,52	1,46	209,50	4,45	1,38	223,51
		4,54	1,48	207,38	4,55	1,43	217,76	4,50	1,47	205,25	4,55	1,41	222,55	4,59	1,48	209,65	4,58	1,52	201,69	4,61	1,53	200,79	4,64	1,51	208,26	4,60	1,47	213,81	4,48	1,38	223,72
		4,54	1,45	212,82	4,58	1,45	215,39	4,46	1,47	203,20	4,44	1,45	205,28	4,59	1,48	210,97	4,61	1,52	203,56	4,62	1,53	202,70	4,54	1,47	208,01	4,59	1,44	218,68	4,48	1,38	225,01
		4,54	1,47	209,69	4,58	1,46	214,28	4,49	1,42	215,49	4,49	1,45	209,57	4,65	1,45	220,06	4,60	1,51	204,15	4,64	1,47	214,75	4,61	1,45	218,56	4,55	1,47	209,37	4,51	1,34	236,67
		4,53	1,46	209,81	4,60	1,48	211,29	4,59	1,43	220,00	4,51	1,46	208,93	4,58	1,46	212,91	4,57	1,50	205,29	4,59	1,54	197,99	4,58	1,48	209,77	4,59	1,41	224,93	4,47	1,38	224,90
		4,58	1,43	220,68	4,54	1,44	214,73	4,58	1,40	227,40	4,54	1,45	212,76	4,58	1,50	205,67	4,60	1,47	212,06	4,64	1,51	206,76	4,57	1,44	217,36	4,54	1,45	212,48	4,42	1,38	220,76
		4,54	1,45	213,39	4,55	1,45	214,33	4,49	1,43	214,18	4,55	1,47	209,94	4,54	1,47	207,98	4,63	1,50	207,69	4,58	1,51	202,75	4,60	1,45	217,32	4,56	1,43	218,86	4,54	1,37	232,31
	masse moy (mg)	306,93			308,26			304,09			304,31			310,32			312,76			313,23			308,80			306,78			298,85		
	moyenne	4,54	1,45	212,26	4,56	1,47	211,09	4,53	1,44	215,25	4,52	1,44	214,07	4,60	1,47	212,84	4,60	1,50	206,52	4,61	1,51	205,81	4,58	1,47	211,77	4,56	1,45	213,84	4,47	1,37	225,78
	écart type	0,02	0,02	5,54	0,03	0,02	4,91	0,04	0,03	8,29	0,04	0,03	6,57	0,03	0,02	5,62	0,02	0,02	3,49	0,03	0,02	5,50	0,03	0,03	5,36	0,03	0,02	5,90	0,03	0,02	5,44

Annexe 8 Spécification de perte à la dessiccation pour la barrière

Skyepharma

[redacted]

DOSSIER DE LOT FABRICATION *(Batch Manufacturing record)* | **N° Lot Skyepharma :** *(Skyepharma batch)* [redacted]

[redacted] **– BARRIERE S6**
Granulation et Lubrification
[redacted]

ETAPE 3 : GRANULATION – Ligne intégrée 600L
(Step 3 : Granulation – 600 L integrated line)

INSTRUCTIONS	VISA / DATE *(Signature / Date)*
PHASE 22 "VIDANGE SYSTEME TRANSFERT" *(Step 22 "transfer system unloading")*	**Phase automatique** *(automatic step)*
PHASE 23 "SECHAGE 1" *(Step 23 "drying 1")*	**Phase automatique** *(automatic step)*
PHASE 24 "SECHAGE 2" *(Step 24 "drying 2")*	
DES QUE LA TEMPERATURE DE L'AIR SORTANT ATTEINT **48°C** Prendre à l'aide de la prise d'échantillon du T/SG, environ **5 g de granulé** sec et déterminer la perte à la dessiccation selon la procédure et la liste IFA 096. ». *(When the outlet air temperature reaches 48°C, sample about 5g of granulate and determine LOD according to SOP and list IFA 096)*	AB 03 AVR. 2017
La perte à la dessiccation est dans les spécifications du dossier de lot *(the LOD is within dossier specification)* ☒ OUI ☐ NON	
En cas de non-conformité, prévenir le responsable d'équipe. *(If a parameter is not conforming, inform the supervisor)*	

JOINDRE LE TICKET CI-DESSSOUS *(Attach the ticket below)*

PERTE A LA DESSICATION *(LOD)*
SPECIFICATION *(Spec.)*: **< 3,0 %**

LOD finale

```
---- MESURE HUMIDITE ----
METTLER TOLEDO
Halogen Moisture Analyzer HB43
Type                 1127322305
SNR                        2.02
SW

Critère d'arrêt  2
Dessiccation standard
Temp. dessicc.   80 °C
Affichage 0...-100 %MC
Poid initial  5.067 g

  1:00 min   -0.93 %MC
  2:00 min   -1.68 %MC
  3:00 min   -2.09 %MC
  4:00 min   -2.35 %MC

Durée totale   4:08 min
Poid sèche     4.947 g
Rés. final     -2.37 %MC

ID échantillon: ..../...
JV45402 2
Commentaires: ..../.....
Signature: ...../.....
---03.04.2017---18:11---
```

AB 03 AVR. 2017

OBSERVATIONS *(Comments)* :

COPIE GÉRÉE

Faculté de Pharmacie,
Université Grenoble Alpes



Serment de Galien

« Je jure en présence des Maîtres de la Faculté, des Conseillers de l'Ordre des Pharmaciens et de mes condisciples :

D'honorer ceux qui m'ont instruit(e) dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.

D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine ; en aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couvert(e) d'opprobre et méprisé(e) de mes confrères si j'y manque ».

Lucile KOWALSKI

ETUDE DES CORRELATIONS ENTRE UN SIMULATEUR DE COMPRESSION ET UNE PRESSE A COMPRIMER INDUSTRIELLE

RÉSUMÉ :
La transposition d'échelle est un enjeu majeur dans l'industrie pharmaceutique puisqu'elle est décisive dans la réussite d'un développement de médicament. Dans ce contexte, les simulateurs de compression permettent de mimer à l'échelle laboratoire les comportements des presses à comprimer industrielles, et ainsi de développer des prototypes qui soient prédictifs des comprimés obtenus à l'échelle industrielle. Ceci est d'autant plus important lorsque le comprimé développé est un comprimé à libération complexe.

Le travail de cette thèse a consisté à évaluer les corrélations entre le simulateur STYL'One Evolution et la presse à comprimer Hata 55LSU-3L, sur la base de la production d'un comprimé tricouche de technologie Geomatrix™.

Des comprimés tricouches ont été fabriqués successivement sur la presse Hata et sur le simulateur et deux types de données ont été comparées: les caractéristiques pharmacotechniques des comprimés (masse, épaisseur, dureté, friabilité, dissolution) et les paramètres de procédé (hauteur de remplissage, force et épaisseur de compression).

Les résultats ont montré une similitude importante entre les deux populations de comprimés et de paramètres de procédé. La dureté des comprimés fabriqués sur simulateur était significativement plus faible que celle des comprimés industriels. Ceci a été expliqué par un phénomène de sur-mélange, et donc de sur-lubrification, se produisant dans le sabot distributeur du simulateur.

L'intérêt du simulateur pour la prédiction des profils de libération complexes est démontré à travers cette thèse, ce qui supporte l'investissement que l'achat d'un simulateur représente.

MOTS CLÉS : compression pharmaceutique, transposition d'échelle, simulateur de compression, comprimé multicouche

FILIÈRE : Industrie